EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

ÜBER DAS

LIGNOSULFIT

IN RÜCKSICHT AUF SEINE VERWENDBARKEIT IN DER BEHANDLUNG DER TUBERKULOSE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

GESAMMTEN MEDICIN

DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

KGL. BAYER. LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT

ZU

MÜNCHEN

VORGELEGT VON

LUDWIG DANNEGGER,

APPR. ARZT AUS DEGGENDORF.

ACAD. MED. BAT. BIBL.

NAUMBURG A. S.

LIPPERT & CO. (G. PÄTZ'SCHE BUCHDR.)

1900.

Referent: Herr Professor **Dr. Tappeiner.**

Im Jahre 1892 wurde von einem amerikanischen Arzte Dr. Franz Hartmann (derzeit in Hallein b. Salzburg) ein gasförmiges Inhalationsmittel, nämlich die Dämpfe der bei der Cellulosefabrikation abfallenden Kochlauge empfohlen, von denen Hartmann annehmen zu dürfen glaubte, dass sie auf den Tuberkuloseerreger specifisch schädigend einwirken. Dieses Präparat wurde bald verbessert, und unter dem Namen „Lignosulfit" in den Handel gebracht.

Im Gegensatz zu den meisten derartigen Empfehlungen verfiel dieses Mittel nicht sogleich wieder der Vergessenheit, sondern fand sogar weitere Verbreitung insoferne, als bald Inhalatorien für Lignosulfit, zuerst (1894) in Hallein bei Salzburg und dann in den grösseren Kurorten (Meran, Ems, Mentone, Cannes, Reichenhall) eröffnet wurden. Auch einzelne Kliniken (Wien, b. Chiari u. Schrötter) richteten sich in grösserem Maassstabe für derartige Inhalationen ein.

Aus diesen Inhalatorien nun erschienen bald von unparteiischer Seite Berichte über günstige Beeinflussung der Lungen- und Kehlkopftuberkulose, denen allerdings absolute Misserfolge in den meisten Kliniken und Polikliniken gegenüberstehen.

Dieser Widerspruch bewog meinen hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Tappeiner, eine experimentelle Untersuchung dieses

Mittels zu veranlassen, und, da ich mich seit nunmehr 2 Jahren des Lignosulfits zum eigenen Gebrauche bediene, die Bearbeitung dieses Themas mir mitzutheilen.

Wenn nun auch die genaue Kenntniss des zu untersuchenden Mittels durch eigene Erprobung der vorliegenden Untersuchung wohl zu statten kam, so verhehlte ich mir doch niemals, dass für dieselbe gerade dieser Umstand zur grossen Gefahr werden konnte. Liegt es doch nahe genug aus subjectiven Empfindungen, und subjectiv angenommenen Erfolgen Schlüsse zu ziehen, die der Wirklichkeit in nichts entsprechen. Es sei daher im Voraus bemerkt, dass bei der nachfolgenden Untersuchung subjective Erfahrungen nur dann herangezogen wurden, wenn sie geeignet waren, Ergebnisse eines Experiments zu deuten, bezw. die Deutung desselben vom Thier auf den Menschen zu übertragen, oder wo sie zum Ausgangspunkt eines Versuchs gemacht, und durch diesen genügend bestätigt wurden.

Die seit dem Jahre 1882 empfohlenen Inhalationsmittel[1]) sind (abgesehen von den narkotischen) fast ausschliesslich Desinficientien. Der Weg, dem endlich erkannten Feind von der respirirenden Oberfläche der Lunge aus beizukommen, ist zu naheliegend, und trotz der nun schon ziemlich zahlreichen Misserfolge zu verlockend, als dass er nicht immer und immer wieder beschritten würde. Auffallend ist die stets wiederkehrende Empfehlung der gasförmigen Verbindungen des Schwefels unter den Inhalationsmitteln, die wohl in erster Linie auf die grosse Popularität, deren sich der Schwefel als „Brustmittel" von jeher erfreute, zurückzuführen ist, die aber doch auch den Gedanken nahe legt, es möchten diesen Verbindungen Eigenschaften innewohnen, welche die Aufmerksamkeit der Aerzte der verschiedenen Jahrhunderte immer wieder auf sie lenkten.

Weniger gilt dies vom Schwefelwasserstoffgas, welches sich weder als Inhalationsmittel (Cantani)[2]) noch in der entgegengesetzten Form als „Exhalationsmittel" (Bergeon's[3]) Schwefelwasserstoffklystiere) einzubürgern vermochte.

---

1) Engel, Die im letzten Jahrzehnt zur Inhalation empfohlenen Medikamente. Deutsche med. Wochenschr. 1890. p. 849. A. Schmid, Penzold und Stinzings Handb. d. Therapie. II. Aufl. III. Bd. p. 58. Oertel, Respirat. Therapie in v. Ziemssens Hdb. d. allg. Therap. Bd. I. 4. Theil. Eulenburg, Realencyklopädie: Knauthe's Artikel: „Inhalationstherapie".

2) cit. b. Schott, Verh. des II. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1883 und Hiller, ibid. p. 57.

3) Engel (l. c.) und Dujardin-Beaumetz, Bulletin géner. de thérapeut. 1887. p. 149.

Grosser Beliebtheit und namentlich grosser Volksthümlichkeit erfreuten sich dagegen von Alters her die Einathmungen der schwefligen Säure (SO_2). Da dieses Gas nach übereinstimmender Ansicht aller Autoren den hauptsächlich wirksamen Bestandtheil des Lignosulfits bildet, so dürfte ein kurzer Ueberblick der Geschichte der Schwefeligsäure-Inhalationen hier wohl am Platz sein, um so mehr, als derselbe am besten beweist, wie nothwendig eine endliche experimentelle Untersuchung der therapeutischen Verwendbarkeit dieser stets nur auf Grund empirischer Beobachtungen empfohlenen, aber durch ein Jahrhundert hartnäckig festgehaltenen Medikation ist. Wie weit der Glaube des Volkes an die Heilkraft des „Schwefelgeistes" (= SO_2) zurückreicht, dürfte schwer zu bestimmen sein. So vererbt sich in Neapel vom Vater auf den Sohn der Glaube, dass die Umgebung des Vesuv, insbesonders die Grotte am Posilipp, wo reichlich schweflige Säure der Erde entströmt, für Brustkranke Heilung und Linderung bringe.

Ramazzini[1]), der erste Gewerbehygieniker schreibt im Jahre 1780: „Ich sehe nicht ein, aus welchem Grunde viele ausübende Aerzte besonders in Italien, den Schwefelgeist[2]) bey Brustkrankheiten verwenden. Sie scheinen bey den Schriftstellern gelesen zu haben, dass der Schwefel bey Brustkrankheiten das vorzüglichste Mittel sey, und bedenken nicht, dass der Schwefelgeist nur ein Theil des Schwefels sey[3]) . . . . . Doch ist sein (sc. des Schwefelgeistes) Nutzen in Fällen, wo sich sehr viel zäher Schleim in den Lungen angehäuft hat, wo die zu sehr erschlafften Lungen eines gewissen Reitzes bedürfen, um in Thätigkeit versetzet zu werden, besonders, wenn er nicht in zu grossen Gaben gebraucht, und mit andern, z. Bsp. stärkenden Substanzen verbunden wird, auszeichnend gross, und weit vorzüglicher, als der Vortheil den man von den so bekannten und oft so schädlichen Schwefelbalsamen zu erwarten hat . . . . . Der Schwefelgeist verdient in allem Betracht in Rücksicht auf seine fäulnisswidrigen und übrigen vortrefflichen Würkungen vor anderen Säuren aus dem Mineralreich

1) Ramazzini: De morbis artificum diatribe, übers. v. J. Chr. Ackermann, Stendal 1780.

2) Dass Ramazzini unter „Schwefelgeist" die schweflige Säure versteht, geht daraus hervor, dass er denselben durch Verbrennung des Schwefels entstehen lässt.

3) Die Abhandlung ist aus der Zeit der „Phlogiston-Theorie" (Stahl) die Metalle (u. Metalloide) bestanden nach dieser Theorie aus dem Element + dem Phlogiston. Beim Verbrennen wird das Phlogiston (Licht u. Wärme) frei, und das Verbrennungsproduct, der „Grundbestandtheil" (z. Bsp. MgO) bleibt zurück.

den Vorzug, und wenn er nicht, wie alle Mineralsäuren den Nerven einigermaassen entgegen wäre, so würde er gewiss zuweilen noch grössere Dinge bewürken, als die sind, die wir von ihm beobachten."

Diese Stelle wurde wörtlich wiedergegeben, da in derselben nicht nur der Vorschlag einer der Lignosulfitbehandlung aufs Haar gleichenden Inhalationstherapie (kleine Dosen von schwefliger Säure, verbunden mit stärkenden, d. h. wohl aromatischen Mitteln) gemacht ist, sondern sogar die heute für die Wirkungsweise des Lignosulfits hypothetisch gebrachten Erklärungsversuche: Beförderung der Expectoration (Heindl) und Desinfection (Hartmann) schon vor 100 Jahren von Ramazzini angegeben sind.

Im Jahre 1883 berichtet Dr. August Schott[1]) auf dem II. Congress für innere Medicin zu Wiesbaden, über zwei von ihm mit Schwefligsäureinhalationen behandelte Fälle von Tuberkulose, die beide gebessert wurden.

Wie es scheint unabhängig von den deutschen Forschern wurden in Frankreich ausgedehntere Versuche mit Inhalation von SO_2 gemacht.

In der Sitzung vom 8. März 1887 machte Dr. Solland[2]) der Académie de Médicine Mittheilung von dem von ihm geübten Verfahren, Patienten während 8 Stunden täglich schwefligsaure Dämpfe inhaliren zu lassen, die er durch Anzünden von 20 gr Schwefelblumen im geschlossenen Raum 12 Stunden vor der täglichen Inhalationszeit erzeugte. Zu diesen Versuchen wurde er bewogen durch die zufällig beobachtete Heilung eines lungenkranken (Bacillenbefund!) Marineinfanteristen, welcher zur Ueberwachung der Desinfection der Krankensäle des Hospitals in Cherbourg abkommandirt war, und sich, da er davon grosse Erleichterung verspürte gerne und lange in der schwefligsäurehaltigen Athmosphäre der Desinfectionsräume aufhielt.

Diese Erfahrungen, und die Beobachtung Dr. Aurools (Bellegarde-du-Gard)[3]), dass Lungenerkrankungen bei Arbeitern, welche mit Schwefligsäure-Gasen zu thun hatten, durch diese Gase günstig beeinflusst, „theilweise geheilt, immer aber gebessert wurden" veranlassten Dujardin-Beaumetz[4]) zu Inhalationsversuchen mit diesem Gase. Er fand eine „sehr prompte Veränderung der Sputa" (welcher Art?) eine Verminderung des Hustens und Besserung des

1) Schott, Verhandl. des II. Congr. f. inn. Med. Wiesbaden 1883. p. 71.
2) cit. bei Dujardin-Beaumetz, Bulletin de Therapeutique 1887. p. 165.
3) cit. bei Dujardin-Beaumetz (l. cit.)
4) loc. supr. cit.

Schlafes. Hämoptoë trat nie ein, wiewohl D.-Beaumetz absichtlich Kranke, die an Blutungen gelitten hatten, zu diesen Versuchen auswählte.

Eine ähnliche Beobachtung wie Auriol und Solland machte 1891 Dr. Oerm (Elmpult-Delary) in der Cellulosefabrik Delary (Schweden)[1]). Ein Schüler, an Tuberkulose erkrankt, und „von den Aerzten aufgegeben", wurde durch die Dämpfe in der Fabrik „geheilt". Der Fall ist von dem Direktor der Fabrik (!) beschrieben[2]). Dieser ersten Veröffentlichung folgte eine Reihe weiterer in derselben Zeitung, durchwegs Berichte von Laien[3]), die an ihre Heilung von selbstdiagnosticirten „Lungenkatarrhen" die weitgehendsten Schlüsse in bakteriologischer und therapeutischer Beziehung knüpften.

Diese und eigene schon 1870 gemachte diesbezügliche Erfahrungen veranlassten Dr. Hartmann 1892 der Sulfit-Cellulosefabrik in Hallein b. Salzburg seine Aufmerksamkeit zuzuwenden. Dortselbst fand er die heilsame Einwirkung durch Beobachtungen an Arbeitern und Landleuten der Umgebung vollauf bestätigt. Systematische Versuche führten dann zu einer Verbesserung der Herstellung der unbeständigen und ungleichmässig zusammengesetzten Kocherlauge; dieses Präparat erhielt den Namen „Dr. Hartmann's Lignosulfit".

Die Literatur über Lignosulfit ist noch sehr spärlich. Ausser den Veröffentlichungen Hartmann's[4]) und einigen Aufsätzen in der „Papierzeitung" von denen nur einer von Dr. Kellner erwähnt sei, sind nur einige klinische Veröffentlichungen vorhanden: von Dr. Heindl (aus der laryngologischen Abtheilung des Prof. Dr. Chiari, Wien)[5]) ferner von Dr. K. Ehlich (aus der III. medi-

---

1) u. 2) Papierzeitung 1891. Nr. 39.

3) Näheres cfr. Rosenberger, Errichtung v. Heilanstalten etc. Münch. m. Wochenschr. 1896 p. 153.

4) Hartmann, Fr., Ueber eine neue Heilmethode zur Heilung von Lungentuberkulose, Katarrh, Influenza und anderen Krankheiten der Athmungsorgane vermittels der Einathmung gewisser Gase und Dämpfe aus der b. d. Cellulosefabrikation gebrauchten Kochflüssigkeit. Leipzig. Friedrich 1892. — Ueber die Anwendung und Heilerfolge von Lignosulfitinhalationen. München, Lehmann 1896. — Ueber die Heilerfolge von Lignosulfitinhalationen. München, Heller 1896. — Verhandl. des XIV. Congr. f. inn. Medic. Wiesbaden, Bergmann 1896. — Die neue Behandlungsweise z. Heilung d. Lungentuberkulose etc. Wien 1895.

5) Heindl, Vorläufige Mittheilungen über die Wirkung von Lignosulfitinhalationen bei Kehlkopf- und Lungentuberkulose. Wiener klin. Wochenschr. 1895. Nr. 39 und 40.

cinischen Klinik des Prof. Dr. v. Schrötter)[1]), Hofrath Dr. Rosenberger (Würzburg)[2]), Dr. Francke[3]), Dr. F. Bramesfeld[4]), Hofrath Dr. A. Schmid[5]).

I. Herstellung und Zusammensetzung des Lignosulfits.

Soviel aus den Angaben Hartmann's ersichtlich ist, darf das Lignosulfit nicht als „einfache Kocherlauge", und noch weniger als „Ablauge" bezeichnet werden, sondern es soll als eine modifizirte Kocherlauge angesehen werden, d. h. es besitzt wohl im Allgemeinen die chemische Zusammensetzung derselben, weicht jedoch in quantitativen Verhältnissen nicht unwesentlich ab.

Die Kocherlauge entsteht dadurch, dass zum Zwecke der Cellulosegewinnung das zerkleinerte Holz von Tannen und Fichten in concentrirte schweflige Säure (SO_2) mit Kalk aufgelöst und ausgezogen wird. Die Holzfaser bleibt ungelöst und wird weiter verarbeitet. In die Lösung sind übergegangen: die ätherischen Oele, Harze und mineralischen Bestandteile des Holzes. Je länger der Process des Auskochens dauert, um so weniger ist natürlich von der ursprünglichen freien schwefligen Säure im ungebundenen Zustand vorhanden. Doch enthält die Kocherlauge auch ganz zuletzt noch Mengen von freier SO_2, welche sie zu Inhalationszwecken ungeeignet machen; auch ist sie nicht von constanter Zusammensetzung und wegen ihrer geringen Haltbarkeit zum Versandt ungeeignet (Hartmann). Diese Uebelstände vermeidet Hartmann durch eine eigene (nicht bekannt gegebene) Herstellungsmethode, wodurch er ein gleichmässiger zusammengesetztes, haltbares und unschädliches[6]) Präparat, das Lignosulfit, erhält.

Dieses enthält nach Dr. Rosenberger „ausser einigen bedeutungslosen Mineralstoffen, Verbindungen von schwefliger Säure (SO_2) mit Dextrin und glykoseartigen Substanzen des Holzes, zum

---

1) Ehlich, Einige Beobachtungen über Lignosulfitinhalationen." Wien. klin. Wochenschr. Nr. 15. 1896.

2) Dr. Rosenberger Errichtung v. Heilanstalten etc. Münch. med. Wochenschrift 1896. p. 153.

3) Francke, Medic. Neuigkeiten f. pract. Aerzte. Nr. 10. März 1896.

4) Bramesfeld, Ueber d. Verwerthbarkeit des Lignosulfit in der Therapie der Tuberkulose, besonders der Kehlkopftuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Therap. Beilage 3.

5) A. Schmid, Inhalations- und pneumat. Behandl. etc. Penzoldt's und Stinzing's Handb. d. Therapie inner. Krankh. Aufl. II. p. 35 f.

6) Hartmann, Die neue Behandlungsweise. Wien 1895. Kravani.

Theil flüchtigen Verbindungen der SO_2 mit ätherischen und balsamischen Stoffen in Form von sulfinsauren Verbindungen."

Die Flüssigkeit besitzt scharfen, jedoch nicht unangenehmen Geruch. In concentrirter Lösung überwiegt der Geruch nach SO_2. Nach völligem Abdampfen der SO_2 bleibt ein angenehmes, tannenartiges (harziges) Aroma. Der Geschmack ist sauer-salzig, dabei gallapfelähnlich adstringirend. Die Farbe ist trüb gelblich.

Die Reaction ist stark sauer. Die concentrirte Lösung entfärbt Lakmus.

Da nach übereinstimmendem Urtheil aller Autoren die schweflige Säure (bzw. die sulfinsauren Verbindungen) das therapeutisch wirksame Agens sein soll, so wird es natürlich vor Allem von Bedeutung sein, diese nach ihrer Menge, und den Formen in welchen sie im Lignosulfit enthalten ist, zu bestimmen, schon deshalb, um bei Versuchen eine annähernde Dosirung berechnen zu können.

Die flüchtigen Verbindungen des Lignosulfits isolirt auch nur einigermassen genau zu dosiren, dürfte unmöglich sein. Wohl aber ist es möglich die Quantität der zu verwendenden SO_2 vorher annähernd zu berechnen, dann während des Versuches aufzufangen, und zur Controle analytisch zu bestimmen. Bei diesem Vorgehen ist freilich ganz willkürlich angenommen, dass bei gleichen Quantitäten SO_2 auch gleiche Mengen flüchtiger organischer Verbindungen (Aldehyde, Terpene) zur Wirkung gelangen. Doch darf der Fehler, wie sich später zeigen wird bei der verhältnissmässig geringen Bedeutung der organischen Verbindungen für die Lignosulfitwirkung vernachlässigt werden. Es wird also bei den Versuchen stets nur die Menge der zur Verwendung gelangten SO_2 bestimmt und angeben werden.

Da das Lignosulfit als eine, zwar modifizirte, immerhin aber als eine Kocherlauge betrachtet werven kann, so wurde zur Bestimmung der SO_2 im Lignosulfit die für Kocherlauge gebräuchliche Methode benützt.[1]) Die für die Ausführung der Bestimmung allgemein wichtigsten Punkte seien kurz vorangeschickt:

Die beim Kochen des Holzes mit der Lösung des sauern schwefligsauern Calciums entstehende, an organischen Stoffen reiche Kochlauge, lässt sich nicht direct mit Jod titriren, weil dieses nicht allein auf die SO_2, sondern auch auf die organischen Substanzen, insbesondere auf die vorhandenen Aldehyde und Ketone oxydirend einwirkt. In Folge dessen findet erst rasch, dann langsamer eine Bleichung der momentanen Jod-

1) C. Winkler, Prakt. Uebungen in der Maassanalyse. Freiburg 1898 (Engelhardt).

Bläuung statt, so dass es unmöglich wäre, den Endpunkt mit Bestimmtheit zu erreichen. Man ist deshalb gezwungen, die SO_2 vor ihrer Bestimmung auszutreiben und durch eine alkalische Flüssigkeit wieder zu binden.

Ein Theil der Gesammt-SO_2 ist in Form sehr beständiger organischer Verbindungen in der Lauge. Dieses kann erst nach Zerstörung der organischen Substanzen, daher nur gewichtsanalytisch bestimmt werden.

In der Kocherlauge findet sich die schweflige Säure in dreierlei Verbindungsformen, die je nach der Beständigkeit der Verbindungen einen verschiedenen Grad von Flüchtigkeit besitzen [1]):

1. Bei gewöhnlicher Temperatur flüchtige, oder durch einfache Destillation austreibbare SO_2 (freie SO_2 und flüchtige sulfinsaure Ligninverbindungen).

2. Durch Kochen mit Salzsäure austreibbare SO_2 (in der Lauge in Form von Monosulfiten).

3. Nicht austreibbare SO_2 (mehr als die Hälfte) in Form von beständigen organischen Verbindungen, gepaarte Schwefelsäuren (Aetherschwefelsäuren) daneben auch kleine Mengen von Sulfonsäuren der aromatischen Reihe [2]).

Methoden der Bestimmung der einzelnen Arten [1]):

1. Bestimmung der Gesammt-SO_2. 2,5 ccm Kochlauge (Lignosulfit) aufs 10fache verdünnt werden im Platintiegel mit NO_3K und CO_3K_2 versetzt und auf dem Sandbad bis zum Trocknen eingedampft. Der Rückstand wird langsam zum Glühen und theilweisen Schmelzen erhitzt. Die wieder in Wasser aufgelöste Schmelze wird mit HCl stark angesäuert. Nach Austreibung der CO_2 wird wieder eingedampft; dem in Wasser gelösten Salzrückstand fügt man etwas HCl zu und fällt mit Baryumchlorid.

2. Bestimmung der durch Destillation austreibbaren SO_2. 25 ccm Kocherlauge (Lignosulfit) werden im Fractionirkolben im langsamen CO_2-Strom erhitzt und das Destillat in Vollhardt'scher Vorlage mit saurem kohlens. Natron aufgefangen. Zur Entfernung der Aldehyde wird der Inhalt der Vorlage zum kurzen Aufkochen erhitzt und nach dem Abkühlen auf das 10fache verdünnt. 25 ccm davon werden mit HCl angesäuert, dann mit $HNaCl_3$ bis zum Wiedereintritt der alcalischen Reaction versetzt und mit $\frac{N}{100}$ Jod titrirt (oder nach Oxydation mit Bromwasser gewichtsanalytisch bestimmt).

3. Bestimmung der nur durch Destillation mit HCl austreibbaren SO_2. Die Methode gleicht der sub 2 angeführten völlig. Nur wird die Lauge (Lignosulf.) mit Zusatz von 5—10 ccm HCl mindestens $^1/_2$ Stunde lang gekocht im CO_2-Strom.

---

1) Winkler (l. c.)

2) A. Frank, Papierzeitung 1887. Nr. 60 u. ff., cit. b. Winkler.

4. Bestimmung der nicht austreibbaren SO_2. Die sub 2 und 3 gefundenen Werthe werden von der Gesammt-SO_2 subtrahirt.

Für die vorliegende Untersuchung ist am wichtigsten die Bestimmung desjenigen Theils des SO_2 (bzw. der sulfinsauren Lignin-verbindungen) der schon bei gewöhnlicher Temperatur flüchtig ist; denn nur dieser kommt bei der gewöhnlichen Art der Anwendung des Lignosulfits in Betracht.

Methode. Die Versuchsanordnung bestand aus 1. einer Verdunstungsflasche, in welcher das Lignosulfit über Tannenzweige tropfte, 2. einer Vorlage, 3. der Gasuhr, 4. einer Wasserstrahlluftpumpe.

Die Verdunstungsflasche bestand in einer grossen weithalsigen Flasche, deren Kork vierfach durchbohrt war. Im Innern derselben wurden Tannenzweige übereinander geschichtet. Durch die mittlere Oeffnung ging eine spitz ausgezogene Glasröhre, welche durch Gummischlauch luftdicht an eine Bürette angeschlossen werden konnte. Die Bürette ermöglichte beliebig rasches Zutropfen des Lignosulfits. Die 2. Oeffnung im Kork diente der Luftzuleitungsröhre, welche bis an den Boden der Flasche ging. Die 3. Oeffnung der Luftableitungsröhre, welche rechtwinklig gebogen nur bis unter den Kork führte. Die vierte, weiteste Oeffnung diente zum zeitweiligen Einbringen von Lakmuspapier, um zu constatiren, dass die Luft der Flasche am Ende der Bestimmung keine SO_2 mehr enthielt. Diese Oeffnung ist für gewöhnlich verschlossen.

An die kurze, rechtwinklig gebogene Röhre wurde eine Vollhardt'sche Vorlage angeschlossen, welche die Oxydations- und Absorptionsflüssigkeit enthielt.

Vermittels der Wasserstrahlluftpumpe wurde die Luft aus der Flasche durch die Vorlage gesaugt. Die Luft musste in der Flasche natürlich die ganze Tannenlage durchstreichen. Die Menge der durchgesaugten Luft wurde durch die Gasuhr gemessen.

Die chemische Bestimmung der in der Vorlage absorbirten SO_2-Menge durfte hier nur auf gewichtsanalytischem Wege erfolgen. Proskauer[1]) hat bei Gelegenheit der Untersuchungen Koch's[2]) und Wolffhügel's[3]) am kaiserlichen Gesundheitsamt eine Reihe von Fehlresultaten erhalten durch die Unbrauchbarkeit der titrimetrischen Methode für diese Bestimmung. Denn der angesogene Sauerstoff der Luft oxydirt in der Na_2Cl_3-Lösung das bereits gebildete Natriumsulfit zum Theil zu Natriumsulfat, welche Menge sich dann natürlich der Titration entzieht. Aus diesem Grunde wurde hier und überall wo Luft angesaugt werden musste (bei den bakteriol. Versuchen) die Methode Proskauer's gewählt.

---

1) Proskauer, Beiträge zur Bestimmung der schwefligen Säure in der Luft. Mitth. a. d. kais. Gesundheitsamt 1881, I p. 282.

2) R. Koch, Ueber Desinfection. Ibid. p. 234.

3) Wolffhügel, Ueber den Werth der schwefl. Säure als Desinfectionsmittel. Ibid. p. 188.

Methode. Als Absorptions- und zugleich Oxydationsmittel dient mit HCl schwach angesäuerte Kaliumpermanganatlösung. Nach der Entnahme der SO_2 (vollendeten Durchsaugung) werden die Chamäleonlösungen durch Hinzufügen von HCl und wenig Oxalsäure vollständig reducirt, wobei farblose Flüssigkeiten entstehen, aus denen die SO_3 direct gefällt werden kann. Es erwies sich nöthig, das $BaSO_4$ zur Entfernung mitgerissener Manganspuren mit heisser, mässig cc. HCl-Lösung und dann mit destill. Wasser auszuwaschen. Diese Methode erlaubt die Durchsaugung der grössten Mengen SO_2haltiger Luft in der kürzesten Zeit ohne Verluste.

Um dem Einwand zu begegnen, dass die durchgesaugte Luft SO_2 enthielt, oder dass die Methode Proskauer's für die sulfinsauren Ligninverbindungen nicht geeignet gewesen, wurden folgende Controlversuche gemacht.

Vers. I. Die durch die Vorlage gesaugte Luft des Zimmers ergab nie einen Gehalt an SO_2.

Vers. II. 100 ccm Lignosulfit wurden in die Verdunstungsflasche gegeben. In der ersten Vorlage Kaliumpermanganat, in der zweiten Vorlage Na_2Cl_3. In dieser fanden sich bei langsamer Durchsaugung keine, bei schnellster Durchsaugung nur minimale, unwägbare Spuren von SO_2.

Die nach obigen Methoden ausgeführten Analysen ergaben pro Liter[1]):

	Lignosulfit frische, gut verschlossene Flasche	Lignosulfit ältere, schlecht verschlossene Flasche	Kocherlauge nach Winkler[2])
1. Gesammt-SO_2	30,0 gr ‰	28,4 gr ‰	18,12 gr ‰
2. Nicht flüchtige (= an organ. Substanzen festgebundene) SO_2	15,2 „	—	9,28 „
3. Nur durch Destillation mit HCl austreibbare SO_2	2,4 „	—	4,32 „
4. Durch Kochen austreibbare SO_2	12,4 „	—	4,52 „
Summe	30,0 gr ‰	28,4 gr ‰	18,12 gr ‰
davon			
5. Bei gewöhnl. Temperatur flüchtige SO_2	8,78—7,2	6,45 „	?

Im Lignosulfit erscheint daher der Gesamtgehalt an SO_2, sowie der Gehalt an leicht austreibbarer SO_2 gegenüber der als Monosulfit entaltenen (Nr. 3) ziemlich bedeutend höher als in der Kocherlauge.

1) Zur Controle wurde jede Analyse doppelt ausgeführt.

2) Leider stand mir keine Kocherlauge zur Verfügung. Ich führe daher die von Winkler als Beispiel gegebene Analyse hier an (Winkler l. c.).

Durch diese Analysen werden also die Angaben Hartmann's über die Verschiedenheit von Lignosulfit und Kocherlauge bestätigt.

Die auf den Ettiquets der käuflichen Flaschen angegebenen 15 gr „flüchtigen" Sulfinsäuren dürften wohl den sub 3 und 4 gefundenen 14,8 gr „austreibbaren" Sulfinsäuren entsprechen.

Die Apparate für die Lignosulfitbehandlung und deren Leistungsfähigkeit.

Die Anwendung des Lignosulfits in der Praxis geschieht einfach in der Weise, dass der Flüssigkeit eine möglichst grosse Oberfläche gegeben wird, wodurch die bei gewöhnlicher Temperatur flüchtigen sulfinsauren Verbindungen vollkommen an die umgebende Luft abgegeben werden. Bewegung der Flüssigkeit (Tropfen, Schütteln) befördert natürlich die Verdunstung.

Von diesem Gesichtspunkte aus sind die Apparate für Inhalatorium und Zimmer construirt; Dr. Hartmann hält es sogar für genügend, in einem Zimmer eine Schale mit Tannen, Stroh oder Holz belegt aufzustellen und dieselbe mit Lignosulfit zu übergiessen.

Subjective Empfindungen, oder besser gesagt, das Ausbleiben derselben veranlassten mich allmählich der Leistungsfähigkeit dieser Vorrichtungen zu misstrauen, und ganz im Gegensatz zu Hartmann bin ich der Ansicht, dass die Wahl und Construction des Apparates durchaus nicht gleichgültig ist, sondern geradezu das völlige Misslingen der Lignosulfitbehandlung bei sonst günstigen Bedingungen bewirken kann. Ich glaube behaupten zu dürfen, dass die vollkommenen Misserfolge an den meisten Krankenhäusern und Kliniken, auf Rechnung des gebrauchten Apparates und erst in zweiter Linie auf das für derartige Versuche ungeeignete Krankenmaterial zu setzen ist, da ja in anderen Kliniken, die Inhalatorien besitzen (Wien bei Chiari und Schrötter) an ähnlichem Krankenmaterial ganz günstige Beobachtungen gemacht werden konnten. Von diesem Gesichtpunkte ausgehend wurde eine experimentelle Prüfung der Leistungsfähigkeit der gebräuchlichen Apparate vorgenommen; denn die Prüfung durch den Geruchsinn ist absolut unzuverlässig.

Am leistungsfähigsten ist jedenfalls ein gut eingerichtetes Inhalatorium. Denn nur in einem solchen kommen genügende Mengen Lignosulfit auf eine genügend grosse Verdunstungsfläche, dass eine gleichmässige Vertheilung der SO_2 im ganzen Raume bewirkt wird.

Eine grosse Tannenpyramide bildet, von der Decke bis zum Boden reichend, die Verdunstungsfläche. Das Lignosulfit tropft wie in einem

Gradirwerk über die Zweige, so dass eine völlige Abdunstung der SO_2 erfolgt. Da der Cubikinhalt des Raumes bekannt ist, lässt sich die Menge des täglichen Lignosulfitverbrauchs im voraus berechnen (doch muss den grossen Verlusten Rechnung getragen werden).

Im Inhalatorium zu Hallein hat die Luft einen stets gleichen Gehalt an SO_2 und zwar 0,003 Vol. %. Der Procentgehalt wird (durch Titrinome) von Zeit zu Zeit bestimmt. Zu diesem Zwecke wurde von Dr. Kellner ein automatisch wirkender Apparat erfunden. [1]) Herr Apotheker Zerzog [2]) in Reichenhall pflegt in seinem Inhalatorium eine einfache Titrirmethode zu verwenden, die neben Genauigkeit den Vortheil grösster Einfachheit besitzt (sich also besonders für Inhalatorien an Krankenhäusern eignet).

In das Gefäss, durch welches die Luft gesaugt wird, wird 2 ccm $^1/_{10}$ Normal-Jodlösung gegeben, dann 5 mal das Wassergefäss gefüllt und durch Auslaufenlassen entleert, wodurch 5×2425 ccm Luft durch die Jodlösung gesaugt werden. Hierbei bildet sich SO_4H_2 nach der Formel: $H_2SO_3 + 2J + H_2O = H_2SO_4 + 2HJ$. Die überschüssige Jodmenge wird nun mit $^1{}_{10}$ Normal-Natriumthiosulfatlösung titrirt, nach der Formel: $2Na_2S_2O_3 + 2J = 2NaJ + Na_2S_4O_6$ (Tetrathionsaures Natr.) und die Anzahl der ccm $\frac{N}{10}$ Thiosulfatlösung von den vorgelegten 2 ccm $\frac{N}{10}$ Jodlösung abgezogen. Die Differenz sei **m**, die Menge durchgesaugter Luft = **n**, dann ist $\frac{1{,}114 \times m \times 100}{n + 11} =$ die gesuchte Concentration in % SO_2.

In Hallein wird die Concentration von 0,003 Vol. % dadurch erreicht, dass 10 Liter Lignosulfit mit 90 Liter Wasser verdünnt zum Ueberrieseln verwendet werden, täglich werden 10 Liter weggegossen, und durch ebensoviel frisches Lignosulfit ersetzt. Das Inhalatorium dortselbst hat 100 cbm Rauminhalt.

Da aber nur die wichtigsten Orte derartige Inhalatorien besitzen, so hat Hartmann für den Privatgebrauch einen Zimmerapparat angegeben. Derselbe bedürfte jedoch bedeutender Verbesserungen. [3])

Der Apparat besteht aus zwei Schalen, einer grossen unten und

---

1) Derselbe ist theuer (80 Mk.) und complicirt, weshalb ich vor seiner Beschreibung Abstand nehme, da er schwerlich in vielen Inhalatorien Eingang gefunden hat.

2) Herrn Apotheker Zerzog in Reichenhall spreche ich meinen besten Dank auch an dieser Stelle aus, für die freundliche Mittheilung obenstehender Titrirmethode, und die Erlaubniss dieselbe zu veröffentlichen.

3) Bezüglich derselben cfr. A. Schmid (l. c.). Ebendort ist auch eine Abbildung des Zimmergradirwerks zu finden.

einer kleineren oben. Dieselben sind durch 3 Holzstäbe verbunden, welche in Abständen von ca. 2 cm Löcher tragen, in welche Tannenzweige gesteckt werden. Die obere Schale ist durchbohrt, so dass das in dieselbe geschüttelte Lignosulfit über die Tannen in die untere Schale tropft. Diese hat einen Hahn, so dass das Lignosulfit eventuell wieder verwendet werden kann. Die untere Schale hat $^1/_2$ m im Durchmesser, der Apparat ca. $^1/_2$ m Höhe.

So praktisch dieser Apparat zu sein scheint, so wenig ist er es in der That (auch abgesehen von den kleinen Constructionsfehlern, denen leicht abgeholfen werden könnte).

Ein Hauptnachtheil ist der, dass in Krankensälen und kleinen Wohnungen die Verdunstung des Lignosulfits eine nicht unerhebliche Belästigung derjenigen Personen bildet, denen eine Inhalation nicht zugedacht ist. In kleineren Wohnungen wird [1]) durch den Protest der Angehörigen der Patient nicht selten am Inhaliren gehindert.

Noch schlimmer aber ist es, dass der Apparat den Anforderungen, die man an ihn stellen muss, nicht genügt. Man muss von ihm verlangen, dass er im Zimmer einen Gehalt der Luft an 0,003 Vol. % SO_2 herzustellen vermag. Die kleine Zahl und der scheinbar intensive Geruch der SO_2 täuschen leicht, und lassen die Leistungsfähigkeit dieses Gradirwerks überschätzen.

Berechnet man, dass 1 Liter Lignosulfit ca. 9 gr. SO_2 abzugeben vermag, so würde das in einem Zimmer von 100 cbm Rauminhalt einen Gehalt von 0,0031 Vol. % ergeben, in einem kleineren Raum von 30 cbm Inhalt sogar 0,0104 Vol. %.

Aber diese Zahlen werden in der Praxis nicht annähernd erreicht. Denn die Verluste an SO_2 sind ganz enorme. Nach Wolffhügel [2]) schwanken die Abweichungen zwischen berechneter und thatsächlich in den Vorlagen gefundenen Mengen von SO_2 im gewöhnlichen Zimmer zwischen 92 (bzw. 89) % im Maximum und 38 (bzw. 52) % im Minimum. Die Ursache dieser Verluste sieht Wolffhügel 1. in der Oxydation, welche ein Theil rasch durch den Sauerstoff der Luft erleidet, 2. in der „freiwilligen Ventilation", 3. in dem Feuchtigkeitsgehalt der Wände, die zwar der Permeabilität der Wände (einem Hauptfactor der freiwilligen Ventilation) antagonistisch entgegenwirkt, aber durch Absorption grosse Mengen SO_2 zu Verlust bringt; denn 1 Vol. Wasser löst 40 Volumina SO_2.[3])

1) Wie Erfahrungen an der hiesigen Poliklinik gezeigt haben.

2) loc. cit.

3) Eulenberg, Die Lehre von d. schädlichen u. giftigen Gasen. 1868. Brschw. p. 222.

Bei den Versuchen Wolffhügel's wurde die SO_2 im Grossen und rasch durch Verbrennen von Schwefel entwickelt, während beim Lignosulfit die Verdunstung ganz allmählich erfolgt, so dass also bei den kleinen Quantitäten SO_2 die Verluste viel schwerere sein werden.

Den Beweis für das Gesagte liefern folgende Versuche:

Vers. I. In einem Zimmer von ca. 100 cbm Rauminhalt wurde in $1^1/_2$ m Entfernung von dem Hartmann'schen Zimmergradirwerk ein mittelgrosser Trichter horizontal aufgestellt, welcher durch einen kurzen Gummischlauch mit den Vorlagen (Vollhardt'sche Vorlagen mit Kaliumpermanganat) und der Gasuhr verbunden war. Eine Wasserstrahlluftpumpe saugte Luft an, und zwar in gleicher Menge mit der in der gleichen Zeit inspirirten Luft (zu 18 Athemzügen à 500 ccm Luft gerechnet).

Verwendet 750 ccm Lignosulfit. Durchgesaugte Luft 270 l. Versuchsdauer 30 Minuten.

In der Vorlage fanden sich nur Spuren von SO_4 in unwägbarer Menge.

Vers. II. Derselbe Versuch wiederholt in 25 cm Entfernung.

Verwendet 750 ccm Lignosulfit. Durchgesaugte Luft 270 l. Versuchsdauer 30 Minuten.

In der Vorlage fanden sich 0,00312 gr SO_2 = 0,000404 Vol %

Vers. III. Derselbe Versuch wiederholt in 10 cm Entfernung (von den senkrechten Stäben aus gerechnet).

Verwendet 750 ccm Lignosulfit. Durchgesaugte Luft 270 l. Versuchsdauer 30 Minuten.

In der Vorlage fanden sich 0,02115 gr SO_2 = 0,002735 Vol %.

Also nicht einmal in 10 cm Entfernung vom Apparat die geforderte Zahl von 0,003 Vol. %! Bedenkt man nun, dass, vertrauend auf die Angaben des Entdeckers in Krankenhäusern in den sicher mehr als 100 cbm fassenden Sälen mit einem bis zwei Gradirwerken pro Saal gearbeitet, und dabei nach Vorschrift 1 l Lignosulfit pro die aufgegossen wurde, so kann man sich leicht aus den oben angeführten Zahlen berechnen, welch minimale Mengen bei den einzelnen Patienten, die in ihren Betten 2—3 und noch mehr Meter vom Apparat entfernt waren, zur Inhalation kamen. Man sieht aus diesen Zahlen, dass mit dem in Kliniken meist angewendeten kleinen Gradirwerk selbst bei dem allergünstigsten Krankenmaterial nicht viel erreicht worden wäre.

Unbedingt zu empfehlen ist es daher, da, wo kein Inhalatorium zur Verfügung steht, zu den Einzelinhalationen zurückzukehren.

Die Zerstäuber eignen sich dazu garnicht. Denn sie berauben das Lignosulfit gerade seines Hauptvorzugs, als gasförmiges In-

halationsmittel tief in die Lungen, wenigstens bis an die Grenzen des erkrankten Gewebes einzudringen.

Die von Hartmann empfohlene Wulff'sche Flasche konnte ich selbst bei 10—20facher Verdünnung des Lignosulfits nicht anwenden, da der Reiz zu gross war (trotz sehr weiter Röhren und mehrjähriger Gewöhnung). Die durch die Flüssigkeit tretenden Luftperlen scheinen in Folge der innigen Berührung doch höhere Concentrationen als 0,005 Vol. % aufzunehmen, wodurch die Verdünnung illusorisch wird. Da das Lignosulfit aber keineswegs ein indifferentes Mittel ist, so dürfte der Gebrauch der Wulff'schen Flasche oder des Siemons'schen Inhalationsfläschchens nur mit Vorsicht zu empfehlen sein.[1])

Wohl zu gebrauchen ist der Schreiber'sche Verdampfungsapparat[2]) oder eine weithalsige Flasche (ein Teller) mit Tannen, auf die das Lignosulfit gegossen wird, und dann durch darübergehaltenen Trichter inhalirt wird.

Für meine eigenen Zwecke pflegte ich einen sehr primitiven aber völlig genügenden Apparat zu benützen, den ich, da er sogar einige Vortheile besitzt, im Folgenden beschreibe:

Auf eine weithalsige Frucht-(Pulver)flasche von ca. 2 l Inhalt wird ein **T**-förmiger Kamin aus Pappe oder Blech gesetzt (Blech lässt sich desinficiren). Derselbe hat 10 cm im Lumen.

Der Gebrauch ist ebenso einfach wie der Apparat. Die Flasche wird mit Tannenzweigen gefüllt und das Lignosulfit hineingeschüttet. Dann wird der Kamin aufgesetzt, und nun inhalirt der Patient an dem einen Ende der Querröhre. Durch das andere Ende tritt Luft ein, die sich mit dem aus der Flasche aufsteigenden SO_2-Gas vermischt und dieses verdünnt.

Vortheile dieses Apparates sind: seine Einfachheit und Billigkeit, ferner gestattet er, da er ringsumschlossen ist, auch am Fenster frische Luft zu inhalieren (während beim Gradirwerk natürlich die Fenster geschlossen sein müssen), er belästigt die Umgebung nicht und nimmt wenig Raum ein. Der einzige Vortheil aber, der mich bewog, vorstehende Beschreibung hier zu veröffentlichen ist: das billige Arbeiten.[3])

---

1) Cfr. auch A. Schmid (l. cit.) über die Wulff'sche Flasche. Dagegen wurde sie von Bramesfeld ausschliesslich angewendet, allerdings mit grösster Vorsicht (Lignos. 1:30 Wasser).

2) Illustration b. A. Schmid l. cit.

3) Ich habe diese Inhalationsflasche auch am hiesigen Krankenhause bei den mir von Herrn Geh.-Rath v. Ziemssen gütigst überlassenen Fällen zur Zufriedenheit der inhalirenden und nicht inhalirenden Patienten versucht. Ver-

Der Beweis hierfür kann auch in Zahlen erbracht werden.

Vers. IV. Die Versuchsanordnung wie bei Vers. I—III. Nur wurde der Trichter an das eine Ende des T-förmigen Kamins, wo sich beim Inhaliren der Mund befindet, angesetzt (nicht luftdicht).

500 ccm Lignosulfit über die Tannen gegossen.

Versuchsdauer 30 Minuten. Durchgesaugte Luft 270 l.

In der Vorlage finden sich 0,8625 gr SO_2 = **0,7274** Vol %.

Vers. V. Die Flasche blieb nach diesem Versuch unverschlossen, d. h. nur mit Kamin bedeckt, 7 Stunden stehen. Dann wurde mit derselben (nicht erneuerten) Flüssigkeit der Versuch wiederholt.

Durchgesaugte Luft 270 l. Versuchsdauer 30 Minuten.

In der Vorlage fanden sich 0,084 gr SO_2 = **0,01** Vol %.

Es werden also im Maximum 100—120 ccm Lignosulfit pro Inhalation (meist pro die) genügen. Dieser Umstand darf nicht unterschätzt werden. Denn der Preis der täglichen Inhalation sinkt dadurch von 2.50 M. (= 1 l) auf 25 Pfg., so dass das Lignosulfit auf diese Weise vielleicht auch Eingang in die Pharmacopoea pauperum findet, für die es natürlich bisher nicht existierte.[1])

II. Wirkungsweise des Lignosulfits.

Die Beantwortung der Frage: „Wie wirkt das Lignosulfit?“ schliesst in sich die Beantwortung einer zweiten Frage: „Ist die Wirkung eine derartige, dass auf Grund derselben weitere klinische Versuche angezeigt erscheinen?“

Betreff der Untersuchung der Wirkungsweise des Lignosulfits lehnte ich mich an die von den einzelnen Autoren gegebenen Erklärungsversuche an:

1. Der Entdecker des Mittels, Hartmann[2]) erklärt seine Wirkung dadurch, dass das Lignosulfit „das beste desinficirende und antiseptische Mittel ist“. Dr. Kellner[2]) gibt sogar eine hypothetische chemische Theorie der desinficirenden Wirkung der sulfinsaueren Ligninverbindungen.

2. Ferner deutet Hartmann[2]) noch eine zweite Möglichkeit der Wirkungsart an, nämlich die, „dass auch das Gewebe, welches die Tuberkelbacillen einschliesst, von der Wirkung des Mittels getroffen wird“... „Dies ist aber nur durch die im Blute stattfindende Umwandlung von SO_2 in Schwefelsäure zu erklären, wodurch zu-

---

wendet wurden ca. 50—120 ccm Lignosulfit pro Inhalation anfänglich (1 : 6 Wasser), später 1 : 2, nur in 1 Fall concentrirt.

1) Polikliniken könnten den Bedarf für 2—3 Tage in Flaschen à 250 gr für den Hausgebrauch abgeben.

2) Hartmann, Ueber die Anwendung etc. München, Lehmann 1896.

gleich das Material für die Bildung der zur Erhaltung der Gesundheit äusserst nöthigen schwefelsauren Salze geliefert wird. Es ist bekannt, dass schwefelsaures Natron nicht nur das Blut vor Gerinnung schützt, sondern selbst geronnenes Fibrin wieder aufzulösen vermag.“ Also resorptive Wirkung durch Bildung von Alkalisulfaten.

3. Heindl war der erste, der die Erleichterung der Expectoration als Hauptmoment der Lignosulfitwirkung betonte, und fast alle Autoren haben sich ihm angeschlossen.

4. Die Veränderungen im Allgemeinbefinden lassen an eine Beeinflussung des Stoffwechsels denken.

Alle diese Punkte bedurften je nach der ihnen zukommenden Tragweite einer experimentellen Untersuchung. Manche freilich konnten durch die bei anderen Versuchen gemachten Erfahrungen bestätigt oder ausgeschlossen werden.

1. Desinficirende Wirkung des Lignosulfit.

Die wichtigste — weil die Möglichkeit einer specifischen Beeinflussung des Krankheitserregers einschliessende — Wirkungsart wäre die durch Desinfection.

Während Hartmann in seinen ersten Veröffentlichungen an einer specifischen Wirkung des Lignosulfits festhielt, auf die er durch die Ergebnisse der mikroskopischen Sputumuntersuchungen schliessen zu dürfen glaubte, liess er später selbst diese Ansicht fallen, indem er zugab, dass die beobachteten Veränderungen an den Bacillen („Degenerationsformen“) auch sonst nicht selten sich bei Phthisikern finden. Doch hält H. daran fest, dass das Lignosulfit „auch angenommen, es sei kein Specificum gegen die Tuberkulose“, doch sicher „ein äusserst wirksames, und, was von ungeheurer Wichtigkeit ist, für die Gewebe unschädliches Desinficiens für alle sich in den Luftwegen ansiedelnden Mikroorganismen und sonstigen Schädlichkeiten“ sei.

Der Schluss aus mikroskopischen Beobachtungen auf eine specifische Schädigung des Tuberkelbacillus ist allerdings unzulässig. Auch die quantitative Abnahme darf nicht ohne Weiteres auf „Heilung“ oder „Besserung“ bezogen werden; denn jeder Arzt, der regelmässige Sputumuntersuchungen vornimmt, weiss, wie wechselnd der Befund ist. Bramesfeld weist mit Recht auch darauf hin, dass in dem stark vermehrten Sputum die gleiche Zahl Bakterien gegen früher als „Abnahme“ imponiren kann. Er bewies diese Behauptung durch Centrifugirung der Sputa.

Um den Desinfectionswerth des Lignosulfits zu studiren, bleibt nur der Versuchsweg mittelst Reinculturen.

Die schweflige Säure erfreute sich früher eines grossen Rufes als Desinficiens. Bei „grossen Sterben“ bildeten Ausräucherungen mit Schwefeldämpfen meist die einzige hygienische Maassregel, welche den Behörden zur Verfügung stand. Es existirt über diesen Punkt eine grosse Literatur, doch ergaben die experimentellen Untersuchungen, weil in der vorbakteriologischen Zeit gemacht, wo Desodorisation vielfach gleichbedeutend mit Desinfection galt, kein übereinstimmendes Resultat.

Die Choleracommission[1]) des Deutschen Reichs hielt zur Tödtung kleinsten Lebens die Verbrennung von 10 gr Schwefel pr. cbm Raum genügend bei dreistündiger Einwirkung.

v. Pettenkofer[2]) forderte 15 gr pr. cbm bei sechsstündiger Desinfectionsdauer.

Mehlhausen[3]) hielt 20 gr pr. cbm und achtstündige Dauer für nöthig.

Hofmann[4]) rühmt die SO_2 als das beste und billigste Desinficiens, doch müsse genügend Feuchtigkeit im Raum vorhanden sein.

Gegentheilige Beobachtungen machten Wernich[5]), sowie Schotte und Gärtner[6]), welche einestheils viel höhere Concentrationen anwenden mussten, anderentheils aber trotz derselben nur ungenügende Wirksamkeit constatiren konnten.

Die endgültige Lösung dieser Frage wurde erst durch die (1881) im kaiserlichen Gesundheitsamte ausgeführten Untersuchungen von Wolffhügel[7]) und Rob. Koch[8]) erzielt. Diese Arbeiten enthalten auch die Kritik der vorangegangenen Untersuchungen.

Die Desinfectionsversuche mit Reinculturen angestellt zeigten, dass die schweflige Säure zur Desinfection völlig ungenügend ist, da sie in Ritzen und Spalten über-

1) Bericht der Choleracommission des Deutschen Reiches 1879. Heft 6. p. 327.
2) cit. bei Wolffhügel „Berichte aus d. kais. Ges.-Amt. 1881. I. p. 188.
3) Ber. d. Choleracommission. Heft 6 p. 341.
4) Bericht üb. d. VII. Vers. des deutschen Vereins f. öffentl. Gesundheitspflege. Deutsche Vierteljahrsschr. f. öffentl. Gesundheitspflege 1880. XII. p. 41.
5) Wernich, Centralbl. für die medic. Wissensch. 1879. — Grundriss der Desinfectionslehre 1880.
6) Schotte u. Gärtner, Deutsche Vierteljahrsschr. für öff. Ges.-Pflege Bd. XII. 1880.
7) Wolffhügel, l. cit.
8) Koch, l. cit.

haupt nicht einzudringen vermag, und sporenhaltiges Bakterienmaterial durchaus nicht schädigt.

Freiliegendes und in dünner Schicht ausgestrichenes sporenfreies Material wurde von 0,5—1,0 Vol. % in 20 Minuten getödtet, durch 0,12 Vol. % in 48 Stunden. Sporenhaltige Bakterien wurden selbst von 6,13 Vol. % in 96 Stunden weder in ihrer Entwicklungsfähigkeit noch -Kraft irgendwie geschädigt.

Koch folgert daraus, dass die SO_2 einen eigentlichen Desinfectionswerth nicht beanspruchen kann.

Aus diesen Versuchen lässt sich bereits auf die Desinfectionswirkung der Schwefligsäureinhalationen ein recht betrübender Schluss ziehen.

Es ist nun zu entscheiden, wie sich das Lignosulfit zur SO_2 bezüglich des Desinfectionswerthes verhält.

Zu diesem Zwecke wurde eine Reihe von Versuchen mit Reinculturen angelegt. Zuerst sollte sporenfreies Material geprüft werden, und erst wenn sich die Desinfectionskraft des Lignosulfits wesentlich höher erweisen sollte, sporenhaltiges Material, speciell der Tuberkelbacillus. Als sporenfreies Versuchsobject wurde wegen der leichten Beschaffung und Züchtung: Staphylococcus pyogenes aureus Rosenbach gewählt.

Versuchsanordnung. Als Verdunstungsflasche diente die oben (p. 223) beschriebene, mit Tannenzweigen gefüllte weithalsige Flasche. Besonderes Augenmerk war hier auf den luftdichten Verschluss zu richten.

Die Culturen befanden sich in einer luftdicht auf die Unterlage geschliffenen grossen Glasglocke, die oben statt des Knopfes einen Tubulus besass. Dieser ist durch paraffinirten, doppelt durchbohrten Kork verschlossen, durch den 2 Glasröhren führen, die eine bis an den Boden der Glocke (Zuleitung), die andere nur bis unter den Kork (Ableitung). Die Culturen liegen auf Plattenbänken. Die Bodenplatte ist zur Erhaltung der Feuchtigkeit mit cc. Kochsalzlösung (welche keine SO_2 absorbirt) besprengt.

Wegen der Menge der zur Verwendung kommenden Culturen wurden die Mikroorganismen auf zweimarkstückgrossen Agarplatten (als Strichculturen) gezüchtet.

Die Analyse wurde in oben beschriebener Weise nach Proskauer mit Kaliumpermanganat und Wägung vorgenommen (cfr. p. 218).

Die Luft wurde (wegen des grossen Widerstandes) durch eine mit Wassermotor getriebene Druckpumpe mit Richardson'schem Gebläse zuerst in die Gasuhr, dann durch die tannenhaltige Verdunstungsflasche, dann durch ein Rohr mit Wattebausch zum Abfiltriren etwaiger Luftkeime, auf den Boden der Glasglocke und durch das Ableitungsrohr in die Vorlage gedrückt, wo sie ihre SO_2 abgab. So konnte sowohl das Luftquantum als auch die zur Wirkung gekommene SO_2 (sulfins. Lignin-

verb.) bestimmt und daraus der Volumgehalt der Luft an SO_2 procentig berechnet werden.

Nothwendig ist natürlich, dass während eines ganzen Versuches die Luft den gleichen %-Gehalt an SO_2 besitzt. Dies wurde dadurch erreicht, dass das Lignosulfit in einer für das jeweilige Luftquantum berechneten Schnelligkeit zutropfte, und der Zulauf ebenso lange dauerte wie der ganze Versuch.

Vers. I (Vorversuch). 50 ccm Lignosulfit werden auf einmal über die Tannen getropft und Luft durchgepumpt. Nach 10 Minuten wurde die Vorlage entfernt und durch eine neue ersetzt. Diese wurde wiederum nach 10 Minuten gewechselt. Hierauf wurde 10 Minuten ohne Vorlage Luft durchgepumpt, dann die dritte Vorlage vorgesetzt, welche 20 Minuten blieb.

In Vorlage 1 sehr viel $BaSO_4$,
„ „ 2 etwas weniger $BaSO_4$,
„ „ 3 nur ca. $^1/_4$ von Vorlage 2.

Von genauer Wägung wurde Abstand genommen.

Vers. II (Vorversuch). Versuchsdauer 3 Stunden. Während dieser Zeit tropften 300 ccm vollkommen gleichmässig zu. Durchgepumpte Luft = 3 l pro Min. = 540 l. Am Ende jeder Stunde wurde die Vorlage gewechselt.

In Vorlage I fand sich 0,41 SO_2 = 0,08 Vol %
„ „ II „ „ 0,4 „ = 0,079 „ „
„ „ III „ „ 0,75 „ = 0,1 „ „

Also selbst bei Ansammlung so bedeutender Mengen Lignosulfit am Boden der Flasche nur einige Hundertstel Vol % Schwankung.

Die folgenden Versuche bezweckten die Ermittlung, ob Lignosulfit in der desinficirenden Dosis (für sporenfreie Bakterien) der SO_2 (= 1,0—0,5 Vol. %) die Entwicklungsfähigkeit der Culturen aufhebt:

Vers. III. 60 ccm Lignosulfit, 30 l Luft. Versuchsdauer 30 Min.
In der Vorlage 0,666112 gr SO_2 = 0,7753 Vol %.
Ergebniss[1]): Der Nährboden reagirt stark sauer. Die von der dem Lignosulfit ausgesetzten Cultur abgeimpfte Cultur zeigte keinerlei Wachsthum, während die vor der Behandlung abgeimpfte Cultur üppig gewachsen war.

Vers. IV. Derselbe Versuch wiederholt. 50 ccm Lignosulfit, 30 l Luft. Versuchsdauer 30 Min.
In der Vorlage 0,588 gr SO_2 = 0,45 Vol %.
Ergebniss wie bei Vers. III.

Diese Quantität ist aber vollkommen irrespirabel. (Respirable Dosis cfr. unten sub Toxicologie.)

1) Der Kürze wegen sei die vor der Behandlung mit Lignosulfit abgeimpfte Cultur als „Controlcultur", die nachher abgeimpfte einfach als „behandelte Cultur" bezeichnet, wiewohl sie natürlich nicht mehr mit Lignosulfit in Berührung kam.

Vers. V. 300 ccm Lignosulfit, 540 l Luft. Dauer $1^1/_4$ Std.[1]) 2 Strichculturen (gut gewaschen) von Staph. pyog. aur.

In der Vorlage 0,031621 gr SO_2 = 0,002045 Vol %.

Ergebniss: 2 Controllculturen, 2 „behandelte Culturen". Alle Culturen gleich rasch und üppig entwickelt.

Vers. VI (a, b, c, d). 8 Culturen, 16 Controlculturen, 16 „behandelte Culturen". Sämmtliche 8 Culturen wurden nach Abimpfung der Controlculturen gleichzeitig unter die Glasglocke gebracht. Nach 10 Min. Cultur 1 und 2 entfernt und abgeimpft, nach 30 Min. 3 und 4, nach 70 Min. 5 und 6, nach 3 Std. 40 Min. 7 und 8.

Ergebniss: a) Cult. 1 u. 2. 5 ccm Lignosulf., 135 l Luft, Dauer 10 Min., gefundene SO_2 = 0,018704 gr = 0,004836 Vol %.

Alle Culturen gleich rasch und üppig gewachsen.

b) Cult. 3 u. 4. 10,5 ccm Lignosulf., 390 l Luft, Dauer 30 Min., gefundene SO_2 = 0,056164 gr = 0,005 Vol %.

Control- und „behandelte" Culturen gleich rasch und üppig gewachsen.

c) Cult. 5 u. 6. 21,5 ccm Lignosulf., Luft 785 l, Dauer 70 Min., gefundene SO_2 = 0,134433 gr = 0,005975 Vol %.

Alle Culturen gleich gut und rasch gewachsen.

d) Cult. 7 u. 8. 63 ccm Lignosulf., Luft 2240 l, Dauer 3 Std. 40 Min., gef. SO_2 = 0,48597 gr = 0,0075 Vol %.

Alle Culturen gleich rasch gewachsen. Von den behandelten Culturen zeigen 2 ein deutliches Minus an Farbstoff.

Die therapeutischen Dosen von 0,002—0,005 (0,007!) Vol. % sind demnach völlig unzureichend zur Tödtung von vollvirulentem sporenfreiem Material. In Folge dieser Ergebnisse wurde auf Versuche mit Tuberkelbacillen und sporenhaltigen Mikroorganismen verzichtet.

Es erübrigt noch zu ermitteln, ob zwischen 0,5 Vol. % und 0,008 Vol. % sich auf sporenfreies Material Desinfectionswirkung zeigt. Praktisch wäre zwar dieselbe bedeutungslos, doch hat diese Frage Interesse für den Vergleich zwischen SO_2 und Lignosulfit.

Vers. VII. Lignosulfit 135 ccm, Luft 360 l, Dauer 75 Min., gefundene SO_2 = 0,3605 gr = 0,034966 Vol %.

Erfolg: Alle Culturen gleich gut und rasch gewachsen.

Vers. VIII. Lignosulfit 150 ccm, Luft 315 l, Dauer 90 Min., gefundene SO_2 = 0,394925 gr = 0,1129 Vol %.

Erfolg: Alle Culturen gleich gut und rasch gewachsen.

Vers. IX. Lignosulf. 300 ccm, Luft 450 l, Dauer 2 Stunden, gefundene SO_2 = 0,5937875 = 0,11875 Vol %.

Erfolg: Alle Culturen gleich gut und rasch gewachsen.

---

1) Das Ergebniss dieses Versuchs ist ein zufälliges. Es waren viel höhere Zahlen beabsichtigt (daher 300 ccm Lignosulf.). Aus Versehen wurde eine alte, sehr schlecht verschlossene Flasche benützt, daher die niederen Zahlen. Der Versuch zu III und IV gehörig wurde daher hier eingereiht.

Es ist aber zu bedenken, dass sowohl bei tuberkulösen Mischinfectionen, als auch bei uncomplicirter Tuberkulose sich in den Luftwegen reichlich Mikroorganismen, namentlich Coccen der verschiedensten Arten vorfinden, welche keinerlei septische Erscheinungen hervorbringen, die demnach keinesfalls vollvirulent sein können, aber wohl auch nicht als ganz harmlose Parasiten zu betrachten sind. Dieselben sind vielleicht Ursache der chronischen Katarrhe der Luftwege, welche im Gefolge der Tuberkulose sich stets finden. Auf derartige, schwachvirulente Bakterien wäre demnach vielleicht auch mit Lignosulfit und SO_2 eine Einwirkung möglich. Zum Zweck solcher Versuche wurden so viele Umzüchtungen einer gut gewachsenen Staphylococcencultur vorgenommen, bis die einzelnen Abimpfungen zwar noch (in allen Impfstrichen) vollständig, aber nicht mehr so üppig und mit sehr geringer Farbstoffproduction wuchsen.

Vers. X (a, b, c). 6 Culturen, 6 Controll-, 6 „behandelte" Culturen.

a) Cult. 1 u. 2. Lignosulf. 100, Luft 180, Dauer 75 Min., gefundene SO_2 = 0,41396 gr = 0,0803 Vol %.

Erfolg: Die Controllculturen gut gewachsen. Von den behandelten Culturen (6 Impfstriche) auf keinem einzigen Strich (im Brutschrank 48 Std.) eine Spur von Wachsthum.

b) Cult. 3 u. 4. Lignosulf. 200 ccm, Luft 360 l, Dauer 2 Std. 30 Min., gefundene SO_2 = 0,82271 gr = 0,07979 Vol %

Erfolg wie bei a.

c) Cult. 5 u. 6. Lignosulf. 300 ccm, Luft 520 l, Dauer 3 Std. 40 Min., gefundene SO_2 = 1,57032 gr = 0,1079 Vol %.

Erfolg wie bei a u. b.

Vers. XI (a, b, c). 6 Culturen, 6 Controllculturen, 12 behandelte Culturen.

a) Cult. 1 u. 2. Lignos. 60 ccm, Luft 480 l, Dauer 70 Min., gefundene SO_2 = 0,32415 gr = 0,02358 Vol %.

Erfolg: Sämmtliche Culturen gleich gut und rasch gewachsen.

b) Cultur 3 u. 4. Lignos. 120 ccm, Luft 960 l, Dauer 2 Std., gefundene SO_2 = 0,504247 gr = 0,01834 Vol %.

Erfolg wie bei a.

c) Cultur 5 u. 6. Lignosulf. 180 ccm, Luft 1440 l, Dauer 3 Std., gefundene SO_2 = 0,707622 gr = 0,017158 Vol %.

Erfolg wie bei a u. b.

Diesen Versuchen zufolge genügt allerdings eine geringere Dosis zur Vernichtung abgeschwächten Materials. Da es sich aber im Körper nicht um eine vollkommene Tödtung zu handeln braucht, sondern eine weitere Abschwächung in der Virulenz möglicher Weise genügt, so kann man diese, allerdings unbedeutende Desinfectionswirkung dem Lignosulfit wenigstens nicht absprechen.

Zusammenfassung. 1. Das Lignosulfit hat denselben Desinfectionswerth wie die SO_2, auf sporenfreies Material wirken tödtend ein 1,0—0,5 Vol. % SO_2 (nach Koch) und 0,8—0,45 Vol. % Lignosulfit.

2. Sporenhaltige Mikrobien werden gar nicht beeinflusst (Koch).

3. Sporenfreie Bakterien werden, wenn vollvirulent, nur von irrespirablen Concentrationen getödtet.

4. Sporenfreie abgeschwächte Bakterien können durch die respirablen Dosen noch weiter abgeschwächt, eventuell getödtet werden.

Praktische Folgerungen.

1. Das Lignosulfit besitzt keine „specifische" Wirkung auf den Tuberkelbacillus, da dieser bezw. seine Sporen (besonders in Sputis) zu den widerstandsfähigsten Mikroorganismen gehört.

2. Auch die sporenfreien Bakterien der tuberkulös-septischen Mischinfectionen werden nicht getödtet; daher bleiben auch die septischen Fieber unbeeinflusst, was durch die klinische Erfahrung bestätigt wird.

3. Die schwachvirulenten Coccen in den Luftwegen können abgeschwächt, vielleicht getödtet werden, wodurch die von Hofr. A. Schmid hypothetisch angenommene „Abschwellung der Schleimhaut" vielleicht ihre Erklärung und Bestätigung fände.

4. Zur Zimmerdesinfection ist das Lignosulfit vollkommen ungeeignet.

5. Dagegen ist das Lignosulfit ein sehr ausgibiges und angenehmes Desodorans für Räume.

Die Desinfectionswirkung des Lignosulfits genügt daher nicht zur Erklärung der mit demselben erreichten Erfolge. (Tabelle S. 232.)

2. Resorptive Wirkung des Lignosulfits (Bildung von Alkalisulfaten).

Neben der specifischen Wirkung auf den Tuberkelbacillus und der antiseptischen auf die Mikroorganismen der Mischinfectionen nahm Hartmann noch eine resorptive Wirkung an:

„Es ist für mich durch meine Versuche festgestellt, dass die zur Einathmung verwendeten flüchtigen schwefligsauren Ligninverbindungen nicht nur eine locale Einwirkung auf die Bacillen haben . . ., sondern dass auch das Gewebe, welches die Tuberkelbacillen einschliesst, von der Wirkung des Mittels getroffen wird. Dies ist aber nur durch die im

Zusammenstellung der bakteriologischen Versuche zur Bestimmung des Desinfectionswerths des Lignosulfits.

Nr.	Verwendetes Lignosulfit	Durchgeleitete Luft	Gefundene SO_2	Volum-%	Dauer der Einwirkung	Art der Cultur	Erfolg: Control-Cultur	Erfolg: Behandelte Cultur	Bemerkungen
I	60 ccm	30 l	0,666112	0,7753	30 m	Staph. pyog. aur.	+	—	
II	50 „	30 „	0,58224	0,454	30 m	„ **)	+	—	**) Bei Versuch I u. II gebogene Glasröhren.
III	300 „	540 „	0,031621[3])	0,002045	75 m	„ (Plattencultur)	+	+	3) Zufälliges Ergebniss, schlecht verschlossene Flasche, daher die geringe SO_2-Menge.
IV	5 „	135 „	0,018704	0,004836	10 m	„ („)	+	+	
V	10,5 „	390 „	0,056164	0,005028	30 m	„ („)	+	+	Versuchserie zur Bestimmung der Desinfectionswirkung bei der üblichen Concentration in Inhalatorien (0,03) (Hartmann).
VI	21,5 „	785 „	0,134433	0,005975	70 m	„ („) + Kleine Cultur aus Luft	+	+	
VII	63 „	2240 „	0,48597	0,007575	3 h 40 m	Staph. pyog.	+	+ *)	*) Weniger farbstoffhaltig als Controlcultur.
VIII	100 „	180 „	0,41396	0,0803	75 m	„ [4])	+ [4])	—	4) Bei dieser Versuchserie wurden durch oftmaliges Abimpfen etwas geschwächte, wenig farbstoffhaltige Culturen verwendet. Auch Controlculturen langsamer gewachsen als gleichzeitig abgeimpfte frische Cultur.
IX	200 „	360 „	0,82271	0,07979	2 h 30 m	„ [4])	+ [4])	—	
X	300 „	520 „	1,57032	0,1079	3 h 40 m	„ [4])	+ [4])	—	
XI	60 „	480 „	0,32415	0,02358	70 m	„ [5])	+ [5])	+ [5])	5) Culturen wie bei 4.
XII	120 „	960 „	0,504247	0,01834	2 h	„ [5])	+ [5])	+ [5])	Versuchserie zur Bestimmung der unteren Grenze der Desinfect.-Wirkung auf abgeschwächte Culturen.
XIII	180 „	1440 „	0,707622	0,017158	3 h	„ [5])	+ [5])	+ [5])	
XIV	135 „	360 „	0,3605	0,034966	75 m	„ [6])	+	+	
XV	150 „	315 „	0,394925	0,1129	90 m	„ [6])	+	+	6) Frische Cultur.
XVI	300 „	450 „	0,5937875	0,11875	2 h	„ [6])	+	+	

Blute stattfindende Umwandlung von schwefliger Säure in Schwefelsäure zu erklären, wodurch zugleich das Material für die Bildung der zur Erhaltung der Gesundheit äusserst nothwendigen schwefelsauern Salze geliefert wird. Es ist bekannt, dass schwefligsaures Natrium nicht nur das Blut vor Gerinnung schützt, sondern selbst geronnenes Fibrin wieder aufzulösen vermag . . ." (Hartmann.)

Leider erwähnt Hartmann die angedeuteten beweisenden Versuche nirgends.

Ganz richtig schliesst er eine locale Einwirkung auf das tuberkulöse Gewebe ohne Vermittlung des Blutstroms aus. Denn durch die Versuche Schreiber's[1]) ist es leider zur unumstösslichen Gewissheit geworden, dass in Folge der verminderten Saugkraft der erkrankten Lungenhälfte in diese nur wenig, in die erkrankten Partien selbst aber in Folge der völlig vernichteten Respirationsfähigkeit gar nichts von den Inhalationsmitteln, auch von den gasförmigen gelangt. Der Transport bleibt also immer nur vom Blutstrom, und ins Innere des Tuberkels nur vom intercellulären Saftstrom zu erhoffen, da ja der Tuberkel ein gefässloses Gebilde ist.

Ob ein solcher Transport von Medikamenten bis zu dem „Gewebe, welches die Bacillen umgibt" (Hartmann) beim fertigen Tuberkel möglich ist, ob ferner der grössere Gehalt des Blutes an Alkalisulfat (der jedenfalls auf anderem Wege sicherer zu erreichen wäre) zur „Erklärung der günstigen Heilwirkung des Lignosulfits" genügt, möge dahingestellt bleiben.

Hier genügt eine einfache Betrachtung der für diese Heilwirkung zur Verwendung kommenden Quantitäten.

Nimmt man die inspirirte Luft = (rund) 500 ccm und die Zahl der Athemzüge 18 pro Minute, so beträgt die in einer Minute in einer 0,003 Vol. % SO_2-haltigen Atmosphäre inspirirte Menge an SO_2 = 0,0007734 gr und in 2 Stunden (der gewöhnlichen Inhalationsdauer) 0,092794 gr SO_2. Würde diese ganze Menge resorbirt, so wäre innerhalb der 2 Stunden das Blut um 0,20588 gr schwefligsaures Natrium reicher geworden, also nur um ca. $^1/_{10}$ des SO_4Na_2-Gehaltes des Gesammtblutes (Hoppe-Seyler).

Es frägt sich aber nun, ob überhaupt alle oder auch nur ein wesentlicher Theil der inhalirten SO_2 resorbirt wird. Pfeiffer wies als wichtigste Erscheinung der ins Blut kommenden Sulfite das starke Absinken des Blutdrucks nach. Wie unten (p. 260) ausgeführt werden wird, lässt eben das Ausbleiben dieser Er-

1) Schreiber, Studien und Grundzüge zur rationellen Behandlung der Respirationsorgane. Zeitschr. f. klin. Medic. 1887.

scheinung eine grössere Bildung von Sulfiten im Blut, das heisst die Resorption einer beträchtlichen Menge von SO_2 selbst bei den grossen tötlichen Dosen als unwahrscheinlich erscheinen. (Natürlich fehlt dann auch die Bildung von Alkalisulfaten.)

Von der geringen, oben berechneten Menge von SO_2, welche zur Inhalation kommt, dürften also überdies nur minimale Spuren resorbirt werden, so dass man von einer so geringen Zunahme der Alkalisulfate eine Heilwirkung sicher nicht erwarten darf.

3. Wirkung des Lignosulfits auf Expectoration und Athmung.

Das hervorragendste klinische Symptom bei der Behandlung der Tuberkulose mit Lignosulfit ist die rasche Veränderung der Expectoration, die sofort an Menge zunimmt, ohne dabei angestrengter zu werden; nach kurzer Zeit aber pflegen Husten und Auswurf in oft erstaunlichem Maasse abzunehmen. Dies wurde von allen Autoren beobachtet, und Dr. Schubert (Reinerz)[1]) und Heindl (Wien)[2]) erklärten die Heilwirkung des Lignosulfits eben durch diese Erleichterung und Vermehrung der Expectoration in Folge des Reizes, den die SO_2 auf die Luftwege ausübt:

„Die so häufig beobachtete günstige Wirkung auf den Gesammtorganismus könnte vielleicht ... darauf zurückgeführt werden, dass das Lignosulfit durch seine expectorirende und desinficirende Wirkung die Entfernung der in den Luftwegen stagnirenden Massen bewirkt, einen weiteren Zerfall der Gewebe hintanhält, und so eine Infection des Gesammtorganismus durch Resorption von Zersetzungsproducten verhindert. Der nun folgende Ausfall von Fieber, Nachtschweiss und Appetitlosigkeit wäre meiner Ansicht nach die natürliche Folge davon.“ (Heindl.)

Dieser Ansicht haben sich die meisten Autoren angeschlossen. Bramesfeld[2]) hält nicht den expectorationsbefördernden Reiz, sondern die flüssige Secretion und die Durchspülung der Luftwege für das Wesentliche

„so dass in Folge der grossen Menge des Secrets eine Stagnation eitriger Massen kaum möglich ist, und somit alle Schädlichkeit wegfallen, die mit der Zersetzung dieser Massen verbunden sind.“

Im Gegensatz zu diesen Theorien glaubt Hofrath A. Schmid die Vermehrung und Erleichterung der Expectoration als das ursächliche Moment der Wirkung des Lignosulfits nicht anerkennen

1) Papierzeitung 1895. Nr. 32.
2) loc. cit.

zu können; er nimmt vielmehr eine Wirkung auf die Abschwellung der chronisch entzündeten Schleimhäute des Respirationstractus an:

„denn sobald der Patient an das Lignosulfit gewöhnt ist und nicht mehr den anfänglichen Halskitzel verspürt, lässt der Husten und die Expectoration ganz wesentlich nach. Trotzdem wird die Erleichterung des Athmens gerühmt. Die SO_2 scheint einen günstigen Einfluss auf die Abschwellung der Schleimhaut zu besitzen. Nur so ist die fast durchgehends gerühmte Erleichterung der Athmung und die Befreiung von Druck auf der Brust zu erklären."

Es stehen sich also die Ansichten nur in Bezug auf das zweite Stadium der Lignosulfitwirkung gegenüber. Heindl, (Bramesfeld) erklären die Abnahme von Husten und Auswurf und die Erleichterung als eine Folge der anfänglichen Zunahme, als eine Art „Ausräumung", während Hofr. A. Schmid für das subjective Gefühl der erleichterten Athmung eine eigene Wirkungsart heranzieht. Wer die Erleichterung der Athmung öfters an sich selbst gefühlt hat, wird zugeben, dass die Erklärung durch einfache „Ausräumung" nicht genügt.

Keiner dieser Erklärungsversuche begreift die ganze Lignosulfitwirkung in sich, und es ist, da jeder vollkommen berechtigt ist, wohl am besten, sie alle neben einander zu Recht bestehen zu lassen. Aufgabe dieser Arbeit ist es, auf experimentellem Weg die Bestätigung oder Widerlegung der bestehenden Erklärungsversuche zu finden und, wenn nöthig, dieselben zu ergänzen.

In erster Linie sollte die von Bramesfeld betonte Veränderung der Trachealsecretion unter der Einwirkung der Lignosulfitdämpfe geprüft werden.

Dazu gibt es nur eine von Rossbach[1]) angegebene und zuerst geübte Methode, die jedoch durch die Ergebnisse, welche sie geliefert, etwas in Misscredit gerathen ist. Rossbach fensterte die blossgelegte Trachea von Katzen und legte kleine Fliesspapierstückchen auf die Trachealschleimhaut. Hierauf wurde beobachtet, in welcher Zeit sich die Papiere unter normalen Verhältnissen und nach Injection verschiedener Stoffe in die Blutbahn durchfeuchteten. Merkwürdigerweise ergab sich bei Rossbach's Versuchen ein aller klinischen Erfahrung Hohn sprechendes Resultat. So sollte Natrium carbonicum die Secretion beschränken! Calveret[2]), der diese

1) Rossbach, Ueber die Behandlung des Hustens u. Schleimauswurfs. Berliner klin. Wochenschr. 1882. p. 281.

2) James Calveret, Effect of Drugs on the Secretion from the Tracheal Mucous Membrane. Journ. of Physiology. Vol. XX. 1896. p. 158.

Versuche mit der gleichen Methode nachprüfte, fand genau das Gegentheil.[1]) Er glaubt, dass die Fehlerquelle bei Rossbach's Versuchen nicht in der Methode, sondern in dem Umstand zu suchen sei, dass R. die Thiere ohne Narkose dem Versuch unterwarf; es ist ja bekannt, wie sehr nervöse Einflüsse (das Sträuben der Thiere, Schmerz, Berührung der empfindlichen Schleimhaut etc.) auf die Drüsensecretion einzuwirken vermögen. Calveret verwendete darum ein Narcoticum, das Herz und Kreislauf nicht beeinflusst, nämlich Urethan.

Methode (nach Calveret). Die Methode war im Allgemeinen dieselbe, wie die von Rossbach. Das anästhesirte Thier wurde auf Czermak's Brett befestigt und die Trachea in der Mittellinie ungefähr 1—1½ Zoll vom Larynx abwärts blosgelegt. Die Blutung, wenn solche vorhanden war, wurde gestillt. Dann wurde die Trachea geöffnet, und in ¼ ihres Umfangs und 1 Zoll Länge beseitigt, und zwar mit dem Galvanocauter. Mit Blöcken, welche unter den Nacken gelegt waren, wurde der blossgelegte Theil gerade ein wenig höher gemacht als die Umgebung, so dass das Secret nicht vom Kehlkopf her oder von den Bronchien auf die zu beobachtende Stelle fliessen konnte.

Die Trachea wurde durch einen Spiegel erhellt, wodurch ganz genaue Beobachtung möglich war.

Versuchsanordnung für Lignosulfit. Zur Erzeugung der Lignosulfitdämpfe diente die schon mehrfach erwähnte Verdunstungsflasche (p. 223). Das Lignosulfit wurde tropfenweise aus der Bürette auf die Tannen gegeben, mit Gummigebläse Luft durch die Flasche geblasen und die entweichende SO_2-haltige Luft durch einen an die Luftabtheilungsröhre angeschlossenen Gummischlauch mit conisch zulaufender schräg abgeschnittener Glasröhre auf die Trachealschleimhaut geleitet.

Vers. I. Katze 2630 gr (2,5 Urethan). Der Versuch wurde ½ Stunde nach Beendigung der Operation begonnen, damit sich die Schleimhaut an die neuen Bedingungen gewöhne. Die Zeit zwischen Einlegen und völliger Durchfeuchtung der Papiere sei (nach Calveret) als „Secretionsintervall" bezeichnet.

I. Normale Secretion: 12 h 7′ — 12 h 10′
12 h 12′ — 12 h 14′
12 h 17′ — 12 h 19½′ } starkes Zittern u. Unruhe.
12 h 24′ — 12 h 27′ }

Da bei Berührung der Wunde und Schleimhaut starkes Zittern und Unruhe auftrat, wurde nochmal 1 gr Urethan injicirt. 12 h 31′. Die Empfindlichkeit der Wunde völlig verschwunden.

12 h 31′ — 12 h 35′ }
12 h 36′ — 12 h 40′ } Secretions-Intervall = 4 Min.
12 h 41′ — 12 h 45′ }

Es wurde nun auf die Schleimhaut Luft ohne SO_2 mittels des Gummigebläses geblasen.

1) Ein Controlversuch, den ich mit Na_2CO_3 (intravenös) anstellte, ergab ziemlich genau Calveret's Zahlen, demnach eine Vermehrung der Secretion.

II. Aufblasen von Luft:	12 h 46′ — 12 h 50′	Das Secretions-Intervall sinkt von 4—2 Min.
	12 h 50½′ — 12 h 54½′	
	1 h 00′ — 1 h 3½′	
	1 h 4′ — 1 h 6′	
	1 h 12′ — 1 h 14′	
Pause 5 Min.	1 h 17′ — 1 h 21′	Secr.-Interv. wieder 4 Min.
III. Aufblasen v. Lignosulfit:	1 h 21′ — 1 h 23′	Secretions-Intervall 2—1 Min. Erhöhte Secretion noch ¼ Stunde nach der Application.
	1 h 24′ — 1 h 25′	
	1 h 26′ — 1 h 27′	
	1 h 30′ — 1 h 31′	
	Pause.	
	1 h 37′ — 1 h 38′	
	Pause.	
	1 h 45′ — 1 h 46′	

Aus verschiedenen kleinen, nicht unterbundenen Gefässen der Wunde kleine Blutung. Röthung auf der Trachealschleimhaut deutlich, aber nicht besonders stark.

Nach 1¼ Stunden Pause Wiederholung des Versuchs. Herzschlag gut. Narkose vollkommen. Normale Secretion. Schleimhaut blass.

I. Normale Secretion:	3 h 4′ — 3 h 8′	Secretions-Intervall 3—4 Min.
	3 h 15′ — 3 h 18′	
	3 h 19′ — 3 h 23′	
	3 h 24′ — 3 h 28′	
II. Aufblasen v. Luft: (2 Min.)	3 h 31′ — 3 h 35′	Secretions-Intervall 2½—4 Min.
	3 h 37′ — 3 h 39½′	
	3 h 41½′ — 3 h 45′	
	3 h 50′ — 3 h 54′	
III. Aufblasen v. Lignosulf. 10 ccm: (2 Min.)	3 h 59′ — 4 h 2′	Secretions-Intervall 3—2 Min.
	4 h 4′ — 4 h 7′	
	4 h 14′ — 4 h 16½′	
	4 h 18′ — 4 h 20½′	

Vers. II. Katze 2750 gr. 3 gr Urethan. Vollkommene Narcose.

I. Normale Secretion:	4 h 5′ — 4 h 8′	Secret.-Intervall 3½—2½ Min.
	4 h 11½′ — 4 h 15′	
	4 h 16′ — 4 h 19′	
	4 h 24′ — 4 h 26½′	
II. Aufblasen von Luft:	4 h 32′ — 4 h 34′	Secret.-Intervall 2—2½ Min. und 2—1½ Min.
	4 h 34′ — 4 h 36½′	
	4 h 37½′ — 4 h 39½′	
Blasen wiederholt:	4 h 42′ — 4 h 44′	
	4 h 45′ — 4 h 46½′	
	4 h 48½′ — 4 h 50½′	

Pause 12 Min.

Normale Secret.:	5 h $3^1/_2$ ' — 5 h $6^1/_2$ '	Secret.-Intervall: 3 Min.
	5 h $10^1/_2$ ' — 5 h $13^1/_2$ '	
III. Aufblasen v. Lignosulfit 10 ccm: 3 Min. lang	5 h 19' — 5 h 20'	Secretions-Intervall 1 Min. bis 40 Sec.
	5 h 21' — 5 h 22'	
	5 h 23' — 5 h 23' 45"	
	5 h 26' — 5 h 26' 40"	
	5 h 28' — 5 h 29' [1])	1) Trachea nur wenig geröthet.
Pause bis	5 h 41'	
	5 h 41' — 5 h $42^1/_2$ '	Secret.-Intervall 1—$1^1/_2$ Min.
	5 h 48' — 5 h $49^1/_4$ '	
	5 h $51^1/_2$ ' — 5 h $52^1/_2$ '	
Pause bis	6 h 9', dann	

Vers. III (Controllversuch) mit kohlensaurem Natron (10 %).

Normal:	6 h 9' — 6 h $12^1/_2$ '	Secret.-Intervall = $3^1/_2$ Min.
Blosslegen der vena cruralis:	6 h $20^1/_2$ ' — 6 h $24^1/_2$ '	Secret.-Intervall = 4 Min.
Injection von 10 ccm Na_2CO_3 (10 %)	6 h $26^1/_2$ ' — 6 h $28^1/_2$ '	Secret.-Intervall = 2 Min.
	6 h 30' — 6 h 32'	
	6 h $34^1/_2$ ' — 6 h $36^1/_2$ '	

Die Application der Lignosulfitdämpfe auf die Trachealschleimhaut bewirkt diesen Versuchen zufolge Vermehrung der Secretion in ziemlich hohem Grade.

Es ist allerdings zu bedenken, dass diese Versuche an der normalen (bezw. durch den Galvanocauter z. Th. in acute Entzündung versetzten) Schleimhaut gemacht sind, während es sich bei der Einwirkung auf Tuberkulöse meist um chronischen Katarrh der Luftwege handeln wird. Doch darf man wohl annehmen, dass bei der chronisch entzündeten Schleimhaut, soweit die Function der Drüsen erhalten ist, das Lignosulfit einen ähnlichen Effect hervorbringen wird, wie in obigen Versuchen. Thierversuche in dieser Richtung wären wegen der Schwierigkeit chronischen Katarrh (infectiösen Characters) zu schaffen wohl nur unsicher und sehr schwer anzustellen.

Bramesfeld's Annahme der flüssigen Secretion in die Luftwege ist damit allerdings bewiesen, doch genügt weder sie noch Heindl's Theorie zur völligen Erklärung der Lignosulfitwirkung.

Einige subjective Empfindungen machten mich wiederholt auf die von Hofr. A. Schmid so sehr betonte „Erleichterung der

Athmung“ aufmerksam. Deshalb, und weil sie zum Ausgangspunkt der folgenden Versuche wurden, seien dieselben hier erwähnt:

Bekanntlich ist das Aushusten des Morgens nach dem Erwachen am anstrengendsten, besonders das der ersten Sputa. Das rührt wohl daher, dass durch die längere Berührung der Sputa mit der Luft der Athmungswege der Wassergehalt derselben zum Theil abdunstet und das nun eingedickte Mucin die meist stark eiweiss- (Fibrin, Eiterzellen) haltigen Sputa wie mit Polypenarmen an den Wänden der Luftwege festhält, so dass nur bedeutende Hustenanstrengung sie fortzureissen vermag.

Hier vermag das Lignosulfit grosse Erleichterung zu verschaffen Denn selbst bei starker Schleimansammlung in den Luftwegen bringen schon die ersten Athemzüge [1]) eine wesentliche Verminderung des Oppressionsgefühls, welcher Umstand mich stets daran zweifeln liess, dass die Erleichterung der Athmung nur der vollkommeneren Ausräumung zuzuschreiben sei, dann aber wird die Hustenanstrengung namentlich zur Entfernung der ersten zähen Massen bedeutend verringert, was nur durch die chemische Einwirkung des Lignosulfits, bezw. der SO_2 auf die Sputa erklärt werden kann. Bekanntlich wird ja Mucin von verdünnten Mineralsäuren gelöst, während Eiweiss dadurch coagulirt wird. Die Folge davon wird sein, dass nach Inhalation von SO_2 die zähen festklebenden Mucinfäden, die überdies noch durch die vermehrte Secretion befeuchtete Schleimhaut leichter loslassen; die z. Th. coagulirten und dadurch klumpiger gewordenen eiweisshaltigen Massen der Sputa gleiten nun in der schlüpfriger gewordenen Röhre des Bronchialbaums schon bei viel geringerer Anstrengung leicht nach vorwärts. Besonders fühlbar wird diese Art der Lignosulfitwirkung dem Kehlkopfphthisiker, bei dem die sich zwischen den Stimmbändern ausspannenden Mucinfäden oft zu einer stundenlang dauernden Qual werden. Auch für Hämoptysiker ist diese Wirkung schätzenswerth, denn mit den furchtbaren Hustenkrämpfen fällt eine häufige Ursache von Blutungen weg. Wer ferner die deprimirende Wirkung solcher morgendlicher Hustenanfälle auf die Psyche selbst empfunden hat, und ihre Rückwirkung auf die Ernährung bedenkt, der wird mir vielleicht Recht geben, wenn ich diese Eigenschaft des Lignosulfits, die in der Praxis bisher ganz übersehen wurde (weil sie nur bei Einzelinhalationen des Morgens im Bett zu Tage tritt), wenn auch nicht als eine der therapeutisch wichtigsten, wohl aber als eine der angenehmsten Eigenschaften des Lignosulfits, die allein bei

1) Also bereits vor der Expectoration.

sonst fehlenden Heilwirkungen eine Anwendung dieses Mittels indiciren könnte, bezeichne.

Durch einen einfachen Versuch lässt sich diese chemische Einwirkung auf die Sputa leicht zeigen:

Versuch. Man nimmt einen kleinen Pfropf aus Sputum und bringt ihn mit etwas fadenziehender Flüssigkeit aus demselben auf einen Objectträger. Lässt man ihn nun kurze Zeit liegen, bis durch Verdunsten von wenig Wasser die Adhäsion mit dem Glas eine grössere geworden ist, so wird ein hinzugebrachter Tropfen Wasser beim Schütteln dem Pfropf nur eine geringe Beweglichkeit verleihen (wenn er nicht zu schwer ist), da derselbe allseits durch Mucinfäden festhängt. Ein Tropfen verdünnter SO_2-Lösung dagegen macht ihn fast sofort frei und beweglich.

Zugleich sieht man auf dunkler Unterlage, dass der Pfropf noch viel massiger, gelber wird, während die Mucinfäden verschwinden.

Die obenerwähnte subjective Empfindung der „freieren Athmung“ auch schon vor Beginn der Expectoration veranlasste mich, Meerschweinchen, die in der Glasglocke den Lignosulfitdämpfen ausgesetzt worden waren (zur toxicologischen Untersuchung) genauer zu beobachten in Bezug auf die initialen Veränderungen der Athmung. Es zeigte sich, dass die Haare am Rücken und an den Flanken der Thierchen bedeutend stärker bewegt wurden als bei den Vergleichsthieren.

Das Lignosulfit schien also eine Vertiefung der Athmung zu bewirken.

Diese Erscheinung wurde durch die (zur Bestimmung der Giftwirkung angestellten) Versuche am Kymographion durch Aufzeichnung der Athemcurve im ganzen Umfang bestätigt. Zu bemerken ist, dass diese Wirkung nur der therapeutischen Dosis (0,01—0,03 Vol. %[1]) in der Verdunstungsflasche = 15 ccm L. S.) zukommt, bei grösseren Dosen nimmt die Athmung an Höhe und Frequenz ab.

Versuchsanordnung. Als Respirationsflasche und zugleich Verdunstungsflasche diente die mehrmals beschriebene Flasche. Statt der Luftzuleitungsröhre wurde ein Hahn eingesetzt, der die Regulirung des Drucks in der Zweigleitung gestattete. Die Luftableitungsröhre wurde mit der Trachealcanüle des tracheotomirten Thieres verbunden, die Tropfröhre wurde wie gewöhnlich an eine Bürette angeschlossen. In einer 4. Oeffnung steckte die dünne Glasröhre, an welche der ebenfalls enge Schlauch angeschlossen wurde, der zur Marey'schen Trommel führt.

1) Diese scheinbar viel zu hohen Mengen dürften der therapeutischen Dosis (0,002—0,005 Vol. %) doch entsprechen, da ja die Respirationsflasche, die gleichzeitig als Verdunstungsflasche diente, mit der Luft durch einen Hahn, durch welchen das Thier inspirirt und z. Th. exspirirt (da ja die Trommel nur an einer Zweigleitung angeschlossen ist). Namentlich durch die Exspirationen geht viel SO_2 verloren.

Diese ist also an eine Zweigleitung angeschlossen. Das Thier inspirirt und exspirirt durch den Hahn. Dabei finden in der Zweigleitung natürlich um so mehr Schwankungen statt, je mehr der Hahn geschlossen ist. Dadurch lässt sich die Excursion des Schreibhebels reguliren. Die Anordnung ist also im Wesentlichen dieselbe wie gewöhnlich bei derartigen Versuchen.

Die nun folgenden Versuche sind Theile der unten (pag 251 ff.) ausführlich zu bringenden Tabellen, welche bei den toxicologischen Versuchen gewonnen wurden. Es sind hier nur die Zahlen bis zum Eintritt der toxischen Wirkung (Abnahme der Frequenz und Tiefe der Athmung) angeführt. Die Dosirung konnte natürlich nur durch Berechnung gefunden werden.

Vers. I.

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respir. i. d. Min.	Bemerkungen
20	84	Normal, Einlauf beginnt.
21	90	
25,5	72	
31	48	
29	54	
23	57	
20	54	13 Minuten. Lignosulfitquantum nicht beobachtet.

Vers. II.

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respir. i. d. Min.	Bemerkungen
33	66	Normal, Einlauf beginnt.
41	54	
40	48	
37	42	
40	42	
39	42	
40	42	
38	42	
27	36	50 Min. 130 ccm L.S.

Vers. III. Kaninchen 2270 gr.

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respir. in 1 Min.	Bemerkungen
25	66	Normal, Einlauf beginnt.
20—26	108	
26—31	72	8 ccm Lignosulfit.
21—17	36	2 Min. 30 Sec.

Vers. IV. Kaninchen 3310 gr.

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respir. in 1 Min.	Bemerkungen
20	84	Normal, Einlauf beginnt.
20	102	
23	84	
24	78	15 ccm Lignosulfit.
21	72	20 „ „

Vers. V. Kaninchen 2700 gr.

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respir. in 1 Min.	Bemerkungen
25	66	Normal, Zulauf beginnt.
30	72	10 ccm Lignosulfit
26	66	18 Minuten.

Vers. VI. Kaninchen 2800 gr. (Atropin 0,03 gr.)

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respir. in 1 Min.	Bemerkungen
18	78	Normal, Zulauf beg.
17,5	60	
18,5	66	
19	72	30 ccm L.S. 20 Minut.
11	60	

Vers. VII. Kaninchen 3180 gr. (Atropin 0,03 gr.)

Höhe der Respirat. in mm	Zahl der Respirat. in 1 Min.	Bemerkungen
6	89	Normal, Einlauf beginnt.
7	88	
7	69	
5,5	60	
7	53	
8	72	70 ccm Lignosulfit.
6	72	
7	69	
2,5	64	
6	67	
7	64	
8	67	125 ccm Lignosulfit.
5	55	

Die Einathmung von Lignosulfitdämpfen bewirkt daher stets Vertiefung und in den meisten Fällen nach anfänglicher Beschleunigung eine Verlangsamung der Athmung (Vers. I, II, (III), IV, (V.)

Um zu entscheiden, ob diese Veränderung der Athmung dem Lignosulfit als solchem characteristisch ist, oder ob sie der SO_2 oder den im Lignosulfit enthaltenen Terpenen (aromatischen Substanzen) zugehört, wurden mehrere Versuche angestellt.

Versuchsanordnung. Die Entwicklung der SO_2 geschah (nach Ogata) durch Verbrennen von Schwefelkohlenstoff. Ein kleiner Kolben, in dessen Kork eine Glasröhre mit durchgezogenen Wollfäden als Docht steckte, diente als Lampe. Das Erzeugen der SO_2 fand unter der bei den bacteriologischen Versuchen beschriebenen Glasglocke statt.

Das Thier wurde in der gewöhnlichen Weise mit dem Kymographion verbunden.

Es erwies sich als nöthig, das Gas in die Respirationsflasche mit gleichmässigem Luftstrom (Druckpumpe und Gebläse) zu drücken. Zu

diesem Zweck wurde an die Richardson'sche Lufttrommel ein T-Rohr angeschlossen, der eine Schenkel führte die Hälfte des Luftstroms in die Glasglocke und durch das Ableitungsrohr zu einem zweiten T-Rohr, der andere Schenkel des ersten T-Rohres war durch einen Gummischlauch direct mit dem zweiten Schenkel des zweiten T-Rohres verbunden. Die nunmehr schon mit Luft zur Hälfte verdünnte SO_2 wurde von diesem T-Rohr aus erst in die Respirationsflasche geführt, und dort nochmal mit Luft verdünnt.

Der Druck war so schwach und gleichmässig, dass er die Athemcurve nicht veränderte.

Vers. VIII. Kaninchen 3100 gr.

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respir. in 1 Min.	Bemerkungen
7	96	Terpentin in der Respirationsflasche!
8,5	96	
7	102	

Vers. IX. Kaninchen 3100 gr.

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respir. in 1 Min.	Bemerkungen
7	102	SO_2 entwickelt.
8—10	102	(Lampe angezündet).
9—11	96	

Vers. X. Kaninchen 2900 gr.

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respir. in 1 Min.	Bemerkungen
8	108	
6	132	SO_2 entwickelt (Lampe angezündet).
10	102	
9—10	102	
8	78	

Die Veränderung in Frequenz und Intensität der Athmung wird durch Terpene (das stark wirkende Terpentin!) nur in geringem Maass bewirkt, dagegen regelmässig und deutlich von der SO_2.

Auch in diesem Punkt ist also die Lignosulfitwirkung nur Schwefligsäurewirkung.

Die Ursache dieser Veränderung des Athemtypus kann eine dreifache sein:

1. Resorptive Wirkung, d. h. eine Erregung des Athemcentrums durch resorbirte SO_2, bezw. Alkalisulfite oder -sulfate;

2. eine Wirkung der SO_2 als „Sauerstoffräuber." Die SO_2 könnte der Alveolenluft sowohl, als auch dem Blute Sauerstoff in grösserer Menge rauben, so dass das Athemcentrum durch den verminderten O-Gehalt des Blutes erregt würde;

3. reflectorisch durch Reizung der Lungenendigungen des N. Vagus, wodurch Vertiefung und Verlangsamung eintritt.

ad 1. Eine resorptive Wirkung auf das Athemcentrum ist nicht wahrscheinlich. Denn die kleinen Mengen, welche zur Resorption gelangen, dürften wohl nicht als Sulfite im Blutstrom bleiben (denen nach Pfeiffer) eine Wirkung auf das Athemcentrum in hohem Maasse, — aber in weit grösseren Dosen als sie hier in Betracht kommen — zukommt) sondern werden rasch zu Alkalisulfaten oxydirt, denen eine solche Wirkung nicht zukommt.

ad 2. Für eine reducirende Wirkung bis zum Sauerstoffmangel sind wohl auch die inspirirten, geschweige denn die resorbirten Mengen zu klein. Die Menge des Sauerstoffs der Luft verhält sich zur inhalirten SO_2 wie 16 Volum % : 0,003 Volum %.

ad 3. Demzufolge dürfte es sich um eine Reizung der Endigungen des Lungenvagus handeln. Ist dies der Fall, so wird diese Erscheinung nach Durchschneidung beider Nn. Vagi fehlen.

Vers. XI.
Vagusdurchschneidung.
Kaninchen 2600 gr.

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respir. in 1 Min.	Bemerkungen
13	48	Vagus + Einlauf beginnt.
13	48	
11	54	
9	54	
5	54	66 ccm Lignos. 15 Min.

Vers. XII.
Vagusdurchschneidung.
Kaninchen 4075 gr.

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respirat. in Min.	Bemerkungen
14	60	Vagus +. Einlauf beginnt.
10	48	
8,5	48	
9	48	70 ccm L.S.

Vers. XIII. Kaninchen 2700 gr.
Vagusdurchschneidung.

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respir. in 1 Min.	Bemerkungen
20	42	Vag. +. Einlauf.
20	42	
6—4	36	30 ccm L.Sulf.

Vers. XIV. SO_2-Vagusdurchschneidung. Kaninchen 3100.

Höhe der Respir. in mm	Zahl der Respir. in 1 Min.	Bemerkungen
7,5	42	Vag. +. Lampe angezündet.
8,5	42	
11 (!)	27	[1]
6	24	
5	18	
2	18	
ø	ø	Tod nach 18 Minuten.

1) Da hier die oben beschriebene Luftzuführung durch T-Rohre noch nicht

Nach Vagusdurchschneidung (beiderseits) fehlt die Erhöhung der Athmung in Folge kleiner (nicht ätzender) Dosen. (Bei grossen Dosen 0,5 Volum % kann sie wieder eintreten, aber aus ganz anderem Grunde, nämlich O-Mangel in Folge starker Zerstörung des respirirenden Parenchyms der Lungen.) Beweis dafür, dass es sich da nicht um eine Vagusreizung handelt, ist, dass durch grosse Dosen der Vagus peripher gelähmt ist (cfr. electr. Reizung, Toxicolog. p. 265).

Durch die Veränderung des Athemtypus wird wohl am besten die in Folge der Lignosulfitinhalationen meist sofort auftretende subjective Empfindung der „freieren Athmung“ erklärt.

Aber auch für den Expectorationsvorgang dürfte diese Wirkungsart nicht ohne Bedeutung sein, insofern als auch die Nerven der Bronchialmuskulatur ebenfalls reflectorisch erregt werden können, (analog der Kehlkopfmuskulatur bei Reiz des N. laryngeus superior). Dafür spricht ein ganz bestimmtes subjectives Gefühl, das mir ein Patient (ungefragt!) mit den Worten zu schildern versuchte: der Schleim rühre sich beim Inhaliren, als ob er nicht erwarten könnte, bis er heraufgehustet wird.

Dazu kommt noch, dass durch die Vertiefung der Athmung die den erkrankten Partien zunächst liegenden und wegen der verminderten Elasticität nur mehr wenig respirirenden Lungentheile wieder stärker ausgedehnt werden, wodurch nicht nur eine bessere Ernährung derselben, sondern auch eine Fortschaffung der dortselbst stagnirenden Zerfallsproducte eintritt.

Die Wirkung des Lignosulfits auf Athmung und Expectoration ist demnach eine zusammengesetzte:

1. Verflüssigung der Sputa und Durchfeuchtung der Luftwege in Folge vermehrter Tracheal- und Bronchialsecretion (Brames-feld).

2. Chemische Veränderung der Sputa durch Auflösung des Mucins und Coagulirung der Albuminsubstanzen, wodurch (zusammen mit 1) leichtere Fortbewegung innerhalb des Bronchialbaums und verminderte Anstrengung beim Husten erfolgt.

3. Expectorationsbeförderung durch den Reiz des Lignosulfits

---

bestand, war die SO_2-Menge zu concentrirt. Es trat bereits nach 18 Minuten der Tod ein. Die Steigerung der Zahlen ist also auf eine plötzliche Schädigung grosser Partien des Lungengewebes zurückzuführen, und einer durch Lufthunger herbeigeführten Dispnoë gleichzuachten. Eine nachträgliche Analyse ergab 0,503 Vol %.

a) auf die Schleimhaut des Larynx und der Trachea (Husten), b) auf die Bronchialmuskulatur (reflectorisch) (Heindl).

4. Durch die Vertiefung der Athmung werden die in schlecht beweglichen Lungentheilen stagnirenden Massen mobil,

5. möglicherweise auch nicht mehr, oder nur schwach respirirende Lungentheile der Athmung wieder erschlossen, wodurch bessere Ernährung derselben bedingt würde.

6. Das Gefühl der „freieren Athmung“ ist nur in zweiter Linie auf die vermehrte Expectoration zurückzuführen. Die Hauptursache ist die durch directen Reiz der Lungenvagi zu Stande kommende Vertiefung der Athmung mit ihren Folgen auf Stoffwechsel und Psyche.

7. Trotz aller dieser günstiger Wirkungen muss man aber für die dauernde Abnahme des Hustens sowie die dauernde Erleichterung der Athmung, die erst später eintritt, die von Hofr. Dr. Schmid angenommene Wirkung des Lignosulfits auf die „Abschwellung der Schleimhaut der Luftwege“ zugeben. Diese dürfte auf Desinfection beruhen.

Wirkung des Lignosulfits auf den Stoffwechsel.

Eine Anzahl von 24 Schwefelsäure- und ebenso vielen Stickstoffbestimmungen im Harn bei möglichst gleichmässiger Lebensweise ergab selbst nach den stärksten Inhalationen keine Zunahme an Schwefelsäure, die nicht gleichzeitig von einer N-Zunahme begleitet gewesen wäre. Das Verhältniss von $N:SO_3$ ergab nach den Inhalationen keine grössere Schwankung, als sie normal durch nicht zu vermeidende Ungleichheiten der Nahrung bedingt waren. Dies lässt sich auch erwarten, wenn man die geringe Resorption der inhalirten Gase betrachtet (cfr. Toxicol). Bei den gewöhnlichen Inhalationen gelangen nur Spuren von SO_2 ins Blut, denen eine Wirkung auf den Stoffwechsel kaum zukommt.

Und doch reagirt das Allgemeinbefinden merkwürdig auf die Inhalationen. Der Appetit und das Körpergewicht sowie die Kräfte nehmen fast immer zu.

Einestheils mag dies wohl eine Folge der Entfernung der faulenden Stoffe aus den Luftwegen bedingt durch die ausgiebigere Expectoration sein.[1])

Mehr aber dürfte die gründlichere Ventilation des Blutes durch

1) Sowie dem Umstand zuzuschreiben sein, dass nicht mehr so putride Massen verschluckt werden (Bramesfeld).

die freiere und vertiefte Athmung bewirken, und wohl auch etwas die durch die angenehmen Wirkungen der Inhalationen bedingte Euphorie.

Ob das Verschlucken kleiner SO_2-Mengen vielleicht einen leichten Reiz, der die Peristaltik des Magens befördert, ausübt, ist möglich, doch schwer zu beweisen.

Klinische Beobachtungen.

Krankengeschichten hier zu veröffentlichen, liegt vollkommen ausserhalb des Planes dieser experimentellen Untersuchung. Wenn ich es dennoch für angezeigt halte, klinische Erfahrungen, welche von Anderen und mir mit dem Lignosulfit gesammelt wurden, hier zu besprechen, so geschieht dies nur in dem Sinne und Umfange, als dieselben sozusagen als „Nutzanwendung" zu obigen Versuchen betrachtet werden dürfen.

I. Objectiver Befund. Da eine specifische Wirkung auf den Tuberkuloseerreger sowie eine resorptive Wirkung auf das tuberkulöse Gewebe ausgeschlossen ist, so ist es auch nicht verwunderlich, dass weder Heindl noch Ehlich Veränderungen im objectiven Befund constatiren konnten. Nur eine deutliche Besserung des Katarrhs konnte Ehlich in 2 Fällen beobachten.

Auch ich konnte nach 14tägiger Behandlung eines Patienten der 1. Abtheilung des hiesigen städtischen Krankenhauses (Tbc. laryng. et pulm; infiltratio apicum) deutliche Abnahme der fein- bis mittelblasigen Rasselgeräusche auf beiden Spitzen beobachten; dafür trat rechts hinten oben deutliches Bronchialathmen auf. Es handelt sich hier zweifellos um Ausräumung der eitrigen Massen; derselbe Patient zeigte die merkwürdigste Veränderung in der Menge des Auswurfs: Nach seiner Angabe sei die Menge des täglichen Auswurfs ca. 1—1½ Spucknäpfe gewesen (= ca. 300—500 ccm). Wie ich selbst gemessen, stieg in Folge der Inhalationen die Menge auf 3 Spucknäpfe (900—1000 ccm!) täglich, um nach 8 Tagen allmählich auf ½—1 Spucknapf herunterzusinken (= 150—300 ccm).[1])

Die Verminderung der Rasselgeräusche wird aber von Herrn Hofrath Schmid bei den von ihm in Reichenhall mit Lignosulfit behandelten Patienten in sehr vielen, wenn nicht den meisten (leichteren) Fällen beobachtet[2]); zweifellos ist der Erfolg, auch der

1) Die Beobachtung wurde unterbrochen, da Patient wegen Scabies auf die III. Abtheilung verlegt werden musste.

2) Gesprächsweise Mittheilung, auf welche mich zu beziehen Herr Hofrath Schmid mir gütigst die Erlaubniss ertheilte.

diätetisch klimatischen Kurbehandlung zum Theil zuzuschreiben, doch tritt diese Besserung bei Lignosulfitbehandlung viel rascher und deutlicher ein, als ohne solche; gewiss eine schwierige und subtile Unterscheidung, zu der aber der genannte Autor sicherlich berufene Person sein dürfte.

Diese Mittheilung ist deshalb für diese Arbeit von grossem Werth, weil sie den thatsächlichen Beweis für die durch obenstehende Versuche nahegelegte Vermuthung erbringt, dass das Lignosulfit ein werthvolles Unterstützungsmittel gerade für die heute dominirende diätetisch-klimatische Behandlung ist, der sie, namentlich durch die Beförderung der Athmung geradezu in die Hände arbeitet.

II. Expectoration. Für die Lignosulfitbehandlung eignen sich am meisten Patienten, die durch anstrengenden, quälenden Husten nur mässige Mengen zähen Schleims zu expectoriren vermögen. Auch Patienten mit viel und leichtflüssigem Auswurf eignen sich gut. Kranke, die wenig aber leicht expectoriren, empfinden die Lignosulfitwirkung als eine Verschlimmerung, doch ist deswegen das L. S. noch nicht contraindicirt. Ungeeignet ist es für sehr fortgeschrittene Fälle, die massenhaft Eiter produciren. Hier steigert sich der Anstoss zum Husten zu einem stundenwährenden Expectorationskrampf. Auch lässt sich, wie ich an 2 Patienten (mit Cavernensymptomen und Infiltration beider Oberlappen) beobachten konnte, das Stadium der Abnahme des Auswurfs nicht mehr erreichen (oder nur nach sehr lange fortgesetzter Quälerei durch Tage- und Nächte lang währendes Husten, wogegen aber vermuthlich die Patienten bald Einspruch erheben dürften). In beiden oben erwähnten Fällen wurde das Lignosulfit nur des Morgens dauernd angewendet, da es dann den Patienten Erleichterung verschaffte.

III. Hämoptoë. Bei den schweren Fällen, die ich mit Lignosulfit zu behandeln Gelegenheit hatte, wurde nie Hämoptoë dadurch bewirkt. Die von Heindl beobachteten 2 Fälle von Hämoptoë dürften vielleicht doch nur zufälliger Natur sein. Die obenstehenden Versuche ergeben kein Symptom, das prädisponirend für eine Gefässzerreissung wirken könnte. Nur, wo die Gefässwand bereits arrodirt ist, kann natürlich der Reiz die völlige Perforation leicht bewirken. Aber eine unvorsichtige Bewegung thut dasselbe! Dujardin-Beaumetz[1]) benutzte zu seinen Versuchen ausschliesslich Fälle die mit Blutungen complicirt waren, und sah in

1) l. cit.

Folge der SO_2-Wirkung in keinem Falle Hämoptoë auftreten. Ich selbst litt (seit 5 Jahren nicht mehr) früher an starken und langwierigen Lungenblutungen, bin also disponirt. Trotz der starken (bis zur giftigen Dosis getriebenen) Inhalationen trat kein Rückfall auf.

Selbstverständlich ist, dass man nicht in, oder unmittelbar nach einer Hämoptoë inhaliren lässt. Eine überstandene, wieder vernarbte Blutung contraindicirt die Inhalationen nicht.

IV. Laryuxphthise. Ueber diesen Punkt hat Heindl ausführliche Angaben gemacht. Nur in einem Falle konnte ich diesbezügliche Beobachtungen machen. Die Ulcerationen reinigten sich, wurden etwas hyperämisch (mehr als zuvor) gingen jedoch in 14tägiger Behandlung mit täglich 3 Inhalationen nicht zurück. Die Umgebung schien(?) etwas abzuschwellen, doch blieben die Verdickungen am Kehldeckel und den Taschenbändern unbeeinflusst. Patient verweigerte nach 6 Tagen die Orthoformeinblasungen, da er „sie nicht mehr brauche". Thatsächlich ass er ohne Schmerz (der früher heftig war). Ob diese Abnahme der Dysphagie Lignosulfitwirkung war, wage ich aus diesem einen Fall nicht zu behaupten, trotzdem er mit Bramesfelds Beobachtungen merkwürdig übereinstimmt.

V. Fieber, Nachtschweiss, Appetitlosigkeit.

Die septischen Fieber (Steigerungen über 38,5) des Abends und Morgens bleiben vollkommen unbeeinflusst. Wo sie — nach langer Behandlung — verschwinden, ist das sicher nicht mehr Lignosulfitwirkung, sondern secundär erreichter Erfolg in Folge Besserung des Allgemeinbefindens. In den von mir beobachteten Fällen zeigte sich nie auch nur die geringste Einwirkung auf die „hectischen" Fieber.

Dasselbe gilt von den Nachtschweissen.

Durchaus nicht in allen Fällen, auch nicht in der Mehrzahl, trat Besserung des Appetits ein. Vielmehr scheint mir dazu längere Behandlung nötig zu sein, oder bessere Bedingungen, als sie die Atmosphäre eines Krankenhauses zu bieten vermag. Persönliche Erfahrungen mangeln mir.

Das Lignosulfit lässt sich daher wohl nicht als ein Heilmittel der Tuberkulose bezeichnen. Wohl aber dürfte es namentlich durch seine die Athmung anregenden, sowie die Expectoration befördernden Eigenschaften als ein werthvolles Unterstützungsmittel im Kampfe gegen die Völkergeissel einen Platz

in der Pharmakopoe der Phthiseotherapeuten sich zu erringen berufen sein. Insbesondere am Beginne einer diätetisch-klimatischen Behandlung verdient es versucht zu werden, da es dieser die günstigsten Vorbedingungen zu schaffen vermag. Wir sind demnach wieder um ein „Heilmittel“ ärmer, aber um ein „Hülfsmittel“ reicher geworden!

Anhang.

Zur Toxicologie des Lignosulfits und der schwefligen Säure.

Eine eingehende Untersuchung der Toxicologie des Lignosulfits liegt eigentlich ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit. Gleichwohl dürfte eine kurze Erwähnung der diesbezüglichen Versuchsergebnisse auch von klinischem Interesse sein, da es nicht so schwer ist, die toxische Dosis des Lignosulfits zu erreichen. Praktisch dürfte zwar eine schwere Intoxication mit Lignosulfit- oder Schwefligsäuredämpfen nicht vorkommen, da der in Folge des intensiven Reizes sofort eintretende Glottiskrampf die Inhalation von Dosen über 0,1 Volum % verhindert. Doch können die Athmungsorgane von Kranken durch Lignosulfit schwer geschädigt werden, wenn unvorsichtige Dosirung stattfindet, da der Angriffspunkt der Schädigung in einem ohnehin schon kranken Organ liegt.

Bei Gelegenheit der Versuche über den Desinfectionswerth des Lignosulfits war es von grösster Bedeutung, die respirirbare Dosis zu bestimmen. Bei dieser Gelegenheit machte ich die Bekanntschaft der toxischen Wirkung des Lignosulfits.

Die therapeutische Dosis liegt zwischen 0,001—0,005 (0,007!) Volum %. Letztere Zahl dürfte jedoch nur nach sehr langer Gewöhnung erreicht werden.

Versuche mit Meerschweinchen zeigten die grosse Bedeutung der Gewöhnung an das Gas. Die Thierchen bekamen anfangs bei Inhalation von ca. 0,0001 Vol %[1]) Niess- und Hustenkrämpfe, und wischten beständig mit der Pfote die Schnauze. Nach 8 Tagen ertrugen sie bereits 0,001 Vol % und nach 2—3 Wochen sogar 0,003 Vol % ohne grössere Reizerscheinungen wenigstens während kürzerer Zeit.

Ich selbst bekam bei Inhalation von 0,01 Volum % heftige Schmerzen in Larynx, Trachea und den Bronchien beiderseits der Bifurcation, ganz ähnlich wie bei sehr heftiger Trachea-Bronchitis.

1) Die Zahlen dieser Versuche sind nicht durch Analyse, sondern durch Berechnung gefunden, machen also auf grösste Genauigkeit keinen Anspruch.

Auffallend ist das sehr rasche Verschwinden des Schmerzes nach Beseitigung der Schädlichkeit. Bronchitis entstand nicht.

In Folge eines Berechnungsfehlers inhalirte ich einmal 0,07 Volum %. Nach wenigen Athemzügen trat Glottiskrampf, Husten, Schmerz in den oberen Luftwegen und heftiger Schwindel (wie bei plötzlicher Gehirnanämie ein). Der Puls wurde leider nicht beobachtet. Unmittelbar nach Aufhören des Schwindels war er etwas verlangsamt (66 statt 84 pro Minute), aber regelmässig und normal.

Ogata[1]) gibt an, dass für ihn eine Concentration von 0,05 Volum % SO_2 völlig irrespirabel war. Die irrespirable Concentration an sulfinsauren Verbindungen wäre für mich bei 0,07—0,1 Volum %. Nimmt man in beiden Fällen gleiche Gewöhnung an (Ogata erwähnt davon nichts), so wäre zu Gunsten des Lignosulfits ein kleines Plus.[2])

Der Hauptwerth der chemischen Zusammensetzung des Lignosulfits gegenüber der reinen SO_2 liegt demnach durchaus nicht in einer „Unschädlichmachung" der SO_2 als vielmehr in einer „Aromatisirung" derselben, in Folge deren keinere, noch gut respirirbare Dosen weit angenehmer und darum geeigneter für Inhalationszwecke werden, als gleich grosse, ebensogut respirirbare und ebensowenig schädliche Dosen von SO_2.[3])

Die nun folgenden Versuche dienen der Untersuchung der toxischen Wirkung der SO_2, bzw. der sulfinsauren Verbindungen auf Athmung und Blutdruck, sowie Herzaction. Sie enthalten im ersten Theil auch die therapeutische Wirkung. Sectionsbefunde sind nur in den Fällen angegeben, wo nicht künstlich (d. h. mit Blasebalg) respirirt wurde.[4])

Vers. I (a. u. b.) (Vorversuch). Vergiftung mit Lignosulfit. Kaninchen vorher zur Prüfung des Trigeminusreflexes mit Tetrametylammoniumchlorid verwendet.

Dauer des Versuchs	Respir. in 1 M.	Höhe d. Respir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe d. Pulse in mm	Bemerkungen
6 h 45	84	20	96,9	210	1,5	Beginn des Einlaufs.
	90	21	96,9	210	1,5	
	72	25,5	98,8	204	1—3	

1) Ogata, cfr. l. c.

2) Hirt gibt Conc. von 7 Vol % noch als unschädlich an. Das beruht sicher auf einem Berechnungsfehler (Ogata). Hirt, Krankh. der Arbeiter I. 2. p. 69. 1873.

3) Man vergleiche die Erfolge mit Inhalation von reiner SO_2.

4) Bezüglich der Anordnung dieser Versuche cfr. oben p. 241. Ausserdem wurde die linke Carotis mit dem Quecksilbermanometer in Verbindung gebracht.

Dauer des Versuchs	Respir. in 1 M.	Höhe d. Respir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe d. Pulse in mm	Bemerkungen
6 h 45	48	31	93,1	150	1—4	
10 m	54	29	93,1	186	1—4	
	57	23	95,0	182	1—2	
	54	20	91,2	186	1—3	
	48	17	85,5	192	1—3	
	42	10	81,7	180	2—4	
17 m 30 s	18—0	4—0	49,5—83,6	78	6—17	Einlauf (ca. 100 ccm L. S.) beendet.
	ø	ø	49,5—85,6	60	9—22	Künstliche Respiration.
27 m	12	5	70,3	54	7—8	2 m nach Einleiten der künstl. Resp. setzt die spontane Athmung wieder ein. Nach 16 Min. hat sich das Thier wieder erholt.
				b)		
	60	29	102,6	174	1,5—3	
	54	27	102,6	162	1,5—3,5	Einlauf beginnt.
40 m	54	16	95,0	162	2—4	
	42	11	89,3	150	2—4,5	
	30	5—8	72,2	108	5—12	
	unregelmässig		60,8	78	11,5	
53 m	12	1,5	14,2	54	10—16	Athemstillstand (160 ccm L. S.) nach dispnoischer Athmung. Künstl. Respir. bessert den Blutdruck sofort wieder etwas. Versuch abgebrochen.

Vers. II (Vorversuch).
Vergiftung mit Lignosulfit. Kaninchen wie bei I.

Dauer des Versuchs	Respir. in 1 M.	Höhe d. Respir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe d. Pulswelle in mm	Bemerkungen
	66	33	99,8	288	1	
	54	41	108,3	252	1	Einlauf beginnt.
4 m	48	40	110,2	258	1—1,5	10 ccm Lignosulfit.
	42	37	106,4	252	1	
31 m	42	40	98,8	252	1—1,5	Einlauf während 10 Min. ausgesetzt.
41 m	42	39	93,1	258	1—1,5	Einlauf beginnt wieder. (90 ccm L. S.)
	42	40	100,7	246	2—5	
	42	38	104,5	186	2—4	
50 m	36	27	100,7	174	2—4	Einlauf beendet (130 ccm L. S.). Um wieder ganz normale Verhältnisse herzustellen, wurde künstl. respirirt, hierauf nach Besserung der Pulse die Vagotomie vorgenommen. Doch geht das Thier bei erneutem Lignosulfitzulauf sofort unter Krämpfen zu Grunde.

Vers. III. Vergiftung mit Lignosulfit. Kaninchen 2270 gr.

Dauer des Versuchs	Respir. in mm	Höhe d. Respir in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
	66	25	104,5	258	0,5	
	108	20—26	102,6	252	0,5	Zulauf beginnt.
	72	26—31	108,3	256	0,5	
	36	21—17	114,0	150	2—7	Lignosulfit 10 ccm. Es folgt ein
2 m 30 s	ø	ø				heftiger Krampf, dann Athemstillstand. Trotz künstl. Respir. geht das Thier unter ständigem Sinken des Blutdrucks zu Grunde.

Vers. IV. Vergiftung mit Lignosulfit. Kaninchen 3310 gr.

Dauer des Versuchs	Respir. in 1 M.	Höhe d. Respir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
3 h 44	84	20	101,8	276	0,5	
	102	20	101,8	276	0,5	Einlauf beginnt.
	84	23	100,7	252	0,5—1	
	78	24	100,7	270	0,5—1	
	72	21	100,7	270	0,5—1	Störung am Apparat ca. 5 Min. Unterbrechung.
	54	19	91,2	270	0,5—1,5	
	16	12,5	96,9	270	0,5—1,5	
	54	9	98,8	168	0,5—7	Einlauf sistirt. Freie Athmung. Die Pulsschwankungen bleiben. Unmittelbar nach Einleiten der künstl. Athmung werden die Pulse normal nach Unterbrechung der künstl. Resp. treten jedoch sofort wieder grosse Pulse auf. Diese Erscheinung wiederholt sich während 20 Min. regelmässig.
	—	—	95,0	232	0,5	Künstliche Respiration.
			96,9	114	3—6	Freie Athmung. Nach 38 Min. künstl. Resp. bleiben die Pulse auch bei Freiathmung klein.
4 h 47 m	48	9	96,9	204	1—2	Zulauf beginnt wieder (85 ccm L.S.)
	42	8	96,9	96	7—9	Künstl. Resp. Zulauf sistirt.
	42	8	98,8	186	2	Künstl. Resp. unterbr. Zulauf beginnt.
	30	6	104,5	162	3	
	24	5	89,3	84	13	Künstl. Resp. Zulauf sistirt (105 ccm).
	24	9	98,8	204	1—2	
	24	10	96,9	150	2—5	
4 h 30 m	30	13	85,5	180	1—2	Zulauf beginnt wieder (105 ccm).
	36	16	85,5	180	1—2	
	24	13	58,9	90	2—3	
	30	7	34,2	162	2—3	(250 ccm L.S.) künstl. Respir.
6 h 3 m	30	12	96,9	192	2—3	
	30	12	96,9	192	2—3	Electr Reizung des Vagus ergibt pheriphere Lähmung. Unter allmählichem Absinken des Blutdrucks Tod.

Vers. V. (Vorversuch.)
a) Lignosulfit — SO_2 — Vagusdurchschneidung. Kaninchen 2700 gr.

Dauer des Versuchs	Respir. in 1 M.	Höhe d. Respir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
			Vers. a. Lignosulfit.			
18 m	66	25	119,2	306	0,5	Zulauf beginnt.
	72	30	136,8	300	0,5	35 ccm Lignosulfit.
	66	26	125,8	288	0,5—1	Zwischen Vers. a. u. b. freie Athmung.
			Vers. b. SO_2.			
28 m	72	22,5	123,5	282	0,5	
	72	20,5	121,6	276	0,5	Lampe angezündet.
	66	15	108,3	204	1—2	
47 m	60	10	114,0	166	2—6	Zwischen Vers. b. u. c. freie Athmung. NB. Die Veränderung in der Höhe der Athmung (10—15) am Anfang dieses Versuchs ist durch die Veränderung am Apparat bedingt.
			Vers. c. SO_2 mit Luftzuführung.			
79 m	66	15	95,0	246	0,5—1	
	66	15	94,1	246	0,5—1	Lampe angezündet.
	60	8,5	117,8	150	2—4	
96 m	54	7	113,7	138	2—7	Zwischen Vers. c. u. d. freie Athmung.
			Vers. d. Vagusdurchschneidung — Lignosulfit.			
101 m	42	20	117,8	216	1	Nach Vagus +.
	42	20	110,2	216	1	Einlauf beginnt.
	36	6—4	66,5	198	1	
	ø	ø	45,6	208	1	Athemstillstand (50 ccm L. S.)
	30	15	114	204	1	künstl. Respir. Erholung in 13 Min.
	36	13	114	204	1	
146 m	30	7,5	74,1	186	1	72 ccm. Unter Krämpfen Tod.

Vers. VI.
Vagotomie + Lignosulfit. Kaninchen 2600 gr.

Dauer des Versuchs	Respir. in 1 M.	Höhe d. Respir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
3 h 30 m	(60)	(10)	(106,4)	(264)	(0,25)	Normal.
	48	13	104,5	264	0,25	Nach Vagus +
	48	13	103,6	270	0,25	Einlauf beginnt.
	54	11	98,8	264	0,25	20 ccm Lignosulfit.
	54	9	96,9	244	0,5	
	54	5	91,2	234	1	
	42	2	100,7	192	1,5	
	30	2	74,1	186	1,5	
3 h 45 m	ø	ø	—	—	—	100 ccm L. S.

Vers. VII.

Lignosulfit, dann Vagotomie. Kaninchen 4075 gr.

Dauer des Versuchs	Respir. in 1 M.	Höhe d. Respir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min	Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
	90	15	125,4	246	1—2	
	90	17	125,4	252	1—2	Zulauf beginnt.
	81	19,5	121,6	252	1—2	
	84	16,5	120,7	246	1—2	
	78	18	117,8	240	1—2,5	
	72	14	101,7	234	1—2,5	
	54	16	102,6	222	2—3	
25 m	54	14	102,6	210	1—2,5	90 ccm Lignosulf.
	—	—	—	—	—	Vagusdurchschneidung.
55 m	60	14	100,7	210	1—2	
	48	10	77,9	186	1—2	Zulauf beginnt.
	48	8,5	72,2	180	1—2	
	48	9	64,6	180	1—2	
	42	7,5	70,3	174	1—2	
	36	6,5	36,1	186	1—2	160 ccm Lignosulf.
80 m	ø	ø	—	—	—	

Sectionsbefund zu Vers. VI und VII. Das Blut ist dunkel und (trotz der sofort nach dem Tode vorgenommenen Obduction) geronnen.

Bauchhöhle. Die Gefässe stark gefüllt und auffallend dunkel. An den Organen der Bauchhöhle nichts Besonderes. Nieren nicht oder nur sehr wenig hyperämisch.

Brusthöhle. In der Brusthöhle keine Flüssigkeit.

Circulationsapparat. Im Herzbeutel einige Tropfen einer leicht gelblichen Flüssigkeit. Das Herz steht in Diastole still. Linke Kammer und Vorhof leer, rechte Kammer und Vorhof mit dicken schwärzlichen Gerinnseln gefüllt. Coronargefässe stark gefüllt. Endocard blass.

Respirationsorgane. (**ad VI.** Die Trachea stark geröthet, an einigen Stellen leichte Blutaustritte, schleimiger Inhalt. In den grossen Bronchien schleimig-eitriger Inhalt. Die Lungen nur in den Unterlappen stärker marmorirt, die Ränder mässig emphysematös. Mittel- und Oberlappen zeigen Narben und Tbc-verdächtige Knoten. Der rechte Oberlappen stark retrahirt, narbig geschrumpft. (NB! Mikroskopischer Befund steht noch aus, soll nachgetragen werden.))

ad Vers. VII. Respirationsorgane. Die Lungen namentlich an den Unterlappen stark marmorirt, mässiges Oedem. Die Ränder stark emphysematös (Luftblasen bis Hanfkorngrösse). In den grossen Bronchien viel schäumiger Inhalt. Die Trachea stark geröthet, stellenweise subepitheliale Blutaustritte und Verätzungen (klein!?).

Vers. VIII.

Kaninchen 2800 gr. Atropin 0,03 gr. — Lignosulfit.

Dauer des Versuchs	Respir. in 1 M.	Höhe d. Respir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
10 h 40 m	78	18	101,7	246	0,5	
	60	17,5	96,9	240	0,5	Zulauf beginnt.
	66	18,5—15	108,3	246	0,5—1	
	72	19	112,1	243	1	
	60	11	102,6	222	1	
	54	8	104,5	222	1,5	100 ccm Lignosulfit.
	60	8	108,3	198	1,5	
	48	6	113,1	186	1,5—2,5	
	42	3,5	100,7	180	2,5	300 „ „
	51	3,5	98,8	168	2	Electr. Reizung des Vagus
	42	2,5	100,7	174	2	(Rollenabst. 5 cm ergibt periphere Lähmung).
12 h 50 m	42	2	79,8	166	2	660 ccm Lignosulfit.

Sectionsbefund.

Bauchhöhle wie bei Vers. VI u. VII.

Brusthöhle. Circulationsapparat. Herz in Diastole. Auf Berührung fängt der rechte Vorhof wieder an sich schwach und unregelmässig zu contrahiren. Ventrikel nicht erregbar. Der rechte und linke Vorhof, sowie die rechte Kammer mit dunkelschwärzlichen Gerinnseln gefüllt. Linke Kammer leer. Die Coronargefässe stark erweitert und gefüllt. Endocard blassröthlich.

Respirationsorgane. Die Trachea ist an einigen Stellen (makroskopisch sichtbar) verätzt. Die Scheimhaut ist mit einem graugelblichen pseudomembranösen Belag bedeckt. Im linken unteren grossen Bronchus steckt ein dicker blutiger, eitrig fibrinöser Pfropf. In der Trachea und den grossen Bronchien wenig schäumiger Inhalt. Die Lungengefässe mit dicken schwärzlichen Gerinnseln gefüllt. Die Lunge ist lufthaltig, schneidet sich etwas teigig unter Knistern. Von der Schnittfläche lässt sich eine mässige Menge Flüssigkeit abstreifen mit etwas vermindertem Luftgehalt. Die Ränder sind emphysematös, doch in bedeutend geringerem Maasse, wie in den früheren Versuchen. Auch das Oedem erscheint geringer.

In den Unterlappen bedeutende Blutungen. Ein Gefrierschnitt zeigt das ganze Gewebe mit Blutaustritten durchsetzt. In den Alveolen Fetzen und Detritus (?). (Paraffinschnitte stehen noch aus.)

Vers. IX.

Kaninchen 3180 gr. Atropin 0,03 gr. — Lignosulfit.

Dauer des Versuchs	Respir. in 1 M.	Höhe der Respir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
	89	6	104—123	111	0,5	Periodische Krämpfe.
	88	7	102 - 121	110	0,5	Einlauf beginnt.
	69	7	98—103	88	0,5	

Dauer des Versuchs	Respir. in 1 M.	Höhe d. Respir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
	60	5,5	100—127	89	0,5	
	53	7	108—127	107	0,5	
	72	8	104—129	128	0,25	
	72	6	102—123	54	2—8	100 ccm L.S.
	69	7	98—112	56	2—8	
	64	2,5	95—110	54	2—8	Electrische Reizung des Vagus.
	67	6	96—103	100	0,5—5	Rollenabstand 5. periphere Lähmung.
	64	7	97—129	107	0,25—3	
	67	8	104—123	106	0,25—2	
	55	5	102—123	110	0,25—2	
	53	4	96—127	90	0,25—9	200 ccm Lignos.
	38	3	100—131	86	1—5	
	24	2	58,9	90	0,5	300 ccm Lignos., hierauf rasches Absinken des Blutdrucks, doch wurde der Versuch abgebrochen. Thier entblutet.

Sectionsbefund. Bauchhöhle wie oben (Vers. VIII).

Circulationsapparat wie oben (Vers. VIII).

Respirationsapparat. Die Trachea ist stark geröthet und zeigt an einigen Stellen gröbere Defecte. Subepitheliale Blutungen bis Erbsengrösse. Die Schleimhaut ist mit graubraunen schmierigen pseudomembranösen Auflagerungen bedeckt. Derselbe Befund, nur noch stärker in den grossen Bronchien.

Die Lungen stark ödematös, die Ober- und Schnittfläche zeigt starke dunkelblaue Marmorirungen und kleinere bis hirsekorngrosse hellere Blutaustritte. Der linke Unter- und rechte Mittellappen besonders stark emphysematös. Dortselbst confluirende subpleurale Luftblasen bis Hanfkorngrösse. Auch die anderen Lungenpartien sind an allen Rändern emphysematös.

Vers. X. Schweflige Säure-Vergiftung. Kaninchen 2900 gr.

Dauer des Versuchs	Res ir. in 1 M.	Höhe d. Be ir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
	108	8	102,6	222	0,5	
	132	6	98,8	222	0,5	Schwefelkohlenstofflampe angezündet.
	102	10	112,1	228	0,5	
	96	9—10	102,6	228	1	
	78	8	108,3	210	1	
	60	5	108,3	168	0,5—6	Entwicklung unterbrochen.
	24	1	93,1—125	144	1—11	Freie Athmung, dann künstl.
30′	48	6	70,3	189	0,5	Respir. während 15 Min. Lampe
	54	6	65,5	192	0,5	wieder angezündet.
	48	5	62,7	192	0,5	
	54	4	62,7	192	0,5	
	60	9	70,3	192	0,5	
	48	9	39,9	180	1	
	36	6	24,7	162	2	
	18	5	17,1	144	2,5	
	6	3	15,2	108	3,5	
45 m	ø	ø	ø	ø	ø	

Vers. XI.

Vagotomie — SO_2. Kaninchen 3100 gr.

Dauer des Versuchs	Res r. in 1 M.	Höhe d. Respir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
	42	7,5	112,1	276	0,5—1,5	
	42	8,5	106,4	270	0,5—1,5	Vagus ×. Anzünden der Lampe,
2′ 20″	27	11	114	270	0,5—1	sehr grosse Mengen (dicke weisse
	24	6	108,3	246	0,5—1	Nebel) von SO_2.
	18	5	110,2	234	0,5—1	
	18	2	74,1	228	0,25—1	
18′	ø	ø	34,2	174	0,5	Nach einigen Minuten sinkt der Blutdruck bis 0. Analyse ergab 0,5 Vol % SO_2.

Vers. XII.

Intraperitoneale Injection von Lignosulfit mit der Bürette.[1]) Kaninchen 3000 gr.

Dauer des Versuchs	Respir. in 1 M.	Höhe d. Respir. in mm	Blutdruck in mm Hg	Pulszahl in 1 Min.	Höhe der Pulse in mm	Bemerkungen
	30	17	102,6	222	0,5	
	39	23	93,1	228	0,5	Beginn des Einlaufs.
	30	16	68,4	90	5	
	36	8	39,9	90	5—8	
	24	5	26,6	72	11	
17′	ø	ø	26,6	72	11	20 ccm Lignos. künstl. Respir.
38′	ø	ø	19,0	156	2—3	künstl. Respirat. fortgesetzt.
	12	2	24,7	155	2—3	
	—	—	—	—	—	
	18	7	26,6	174	2—3	„ „ „
85′	24	11	24,7	174	2	Künstl. Resp. hört auf.
	18	12	20,9	168	1,5	
105′	12	11	15,2	150	1,5	Beginn des Einlaufs.
	18	16	15,2	132	1,5	
	18	15	13,3	132	1	
	6	7	9,5	42	0,5—1	
111′	6	7	3,8	?	0,5—0,25	Tod. 29 ccm Lignos

Ehe an die Deutung dieser Versuche herangegangen werden soll, sei es gestattet, eine kurze Zusammenstellung der über die Giftwirkung der SO_2 bisher veröffentlichten experimentellen Arbeiten zu geben; denn so viele ihrer sind, ebensoviel Erklärungsversuche existiren beinahe.

1. Bassianus Carminatus[2]) stellte die ersten Versuche über

1) Die Injectionscanüle wurde durch einen Gummischlauch an eine Bürette angeschlossen, so dass das Lignosulfit vollkommen gleichmässig und in genau bestimmbarer Menge einlaufen konnte.

2) cit. bei Hirt.

die Wirkung der SO_2 an (Ende des vorigen Jahrhunderts). Er fand, dass Herz und Gefässe von Blut strotzten, und dass dieses auffallend rasch geronnen war. Die Muskeln waren unerregbar. Er hält als Todesursache die Herabsetzung der Muskelerregbarkeit, speciell auch des Herzens.

2. Eulenberg[1]) gesteht den Verätzungen durch Coagulation der Eiweisskörper eine grosse Bedeutung zu, ferner der sauerstoffraubenden Wirkung, durch welche bei längerer Einwirkung die Medulla oblongata, speciell das Athemcentrum beeinflusst werde. Die Störungen am Circulationsapparat hält er für secundär in Folge der Störungen der Lungenfunction. Vor allem aber sei die SO_2 ein Blutgift; E. fand stets den Streifen des Hämatins in saurer Lösung (Säureband in Roth).

3. Hirt[2]) war der erste, der die zur Athmung nöthige Luft zuführte. Leider sind seine Berechnungen der % sicher falsch, da er Concentrationen von 7 % noch für völlig unschädlich hält.

Die Giftwirkung der SO_2 ist ihm eine doppelte. 1. Auf den Vagus und die Endigungen desselben in der Lunge wirkt sie direct lähmend, auf das Athemcentrum in abwechselnder Weise erregend und lähmend. Schwache Concentrationen wirken ferner lähmend auf das vasomotorische Centrum, bei stärkeren scheint bedeutende Erregung desselben vorauszugehen.

4. Ogata hält die localen Wirkungen der SO_2 nicht für genügend, um den Tod zu erklären. (Die Sectionsergebnisse, die ihn dazu veranlassen, zeigen auch auffällig geringe Veränderungen.) Er spricht die SO_2 als Blutgift an, und zwar in Folge seiner reducirenden Eigenschaften. Es raubt dem Oxy-Hämoglobin den O, und bildet mit ihm SO_3Hb, welches ähnlich dem CO—Hb schon in geringer Menge giftig wirkt.

5. Pfeiffer, der sich hauptsächlich mit der Untersuchung der Giftwirkung der schwefligsauren Salze beschäftigte, führte die Giftwirkung der schwefligen Säure auf die im Blute sich bildenden Mengen von Sulfiten zurück, „denen eine specifische lähmende Wirkung auf die nervösen Centren der Athmung und der Circulation und auf den Herzmuskel zukommt: sie wirkt möglicher Weise auch dadurch, dass sie durch die Resorption ins Blut, und die Verbindung mit dem Alkali desselben dem Körper die zum Leben nöthige Alkalimenge entzieht. Ausserdem hat die schweflige Säure noch die weitere Wirkung in concentrirteren Mischungen die Gewebe des Körpers augenblicklich zu zerstören, in schwächeren Mischungen und bei längerer Einwirkung die mit ihr in Berührung kommenden Oberflächen der Respirations- und Verdauungsorgane stark zu reizen . .“ Pfeiffer berechnet aus Ogata's Versuchen dieselbe Menge an SO_4Na_2 wie er sie bei intravenöser Injection als letal gefunden

1) Die Lehre von d. schädl. und giftigen Gasen 1865. Braunschweig. p. 222.

2) Hirt, Die Krankheiten der Arbeiter. I. 2. p. 69. 1873 und Ziemssen's Hdb. d. Pathol. u. Ther. I. p. 16.

3) Dr. Masanori Ogata, Ueb. die Giftigkeit der schwefligen Säure. Arch. f. Hyg. 1884. II. p. 223.

4) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 27. p. 261. 1890.

hatte. Aber auch die von Walter[1]) für Säurevergiftung gefundene letale Dosis lässt sich berechnen.

Kionka[2]) wendet sich gegen diese Berechnungen Pfeiffer's, indem er zu bedenken gibt, dass wohl nur ein geringer Theil der inhalirten SO_2 auch resorbirt wird. Ein grösserer Theil wird exhalirt und ein kleinerer durch die Flüssigkeiten der Mundhöhle und Luftwege absorbirt.

Durch die Methode der Selbstfärbung stellt K. fest, dass in Folge der SO_2-Wirkung grössere Bezirke des Lungenkreislaufs verlegt werden. Er hält diese Ausschaltung von über der Hälfte des Gesammtquerschnitts des Gefässsystems der Lunge für die Ursache des eintretenden Lungenödems. Dadurch steigt bei noch kräftigem Arbeiten des Herzens der Druck in der Pulmonalarterie „und hierdurch in den noch durchgängigen Lungencapillaren, die übrigens auch materiell durch die Säure geschädigt sind und hierdurch für die Flüssigkeit durchlässiger geworden sind.

Die localen in der Lunge veranlassten Wirkungen der mit der atmosphärischen Luft in verhältnissmässig schwachen Concentrationen eingeathmeten schwefligen Säure genügen vollkommen, um den Tod herbeizuführen.

Die in vorstehenden Tabellen zusammengefassten Versuche ergeben mit Sicherheit, dass die Giftwirkung des Lignosulfits eine der schwefligen Säure völlig gleiche ist. Abnahme in Frequenz und Intensität der Athmung; Absinken des Blutdrucks, jedoch erst mit dem Ungenügendwerden der Athmung, zugleich mit Vergrösserung und Verlangsamung der Pulse.

Ganz anders verhält sich der Blutdruck bei intraperitonealer Injection von Lignosulfit. Hier (29 gr. = 0,45 gr. SO_2)[3]): tritt unter raschem Absinken des Blutdrucks und Stillstand der Athmung der Tod ein.

Zur Erklärung dieser Verhältnisse frägt es sich zunächst, ob die Wirkung durch Resorption, oder durch locale Schädigung des Gewebes zu Stande kommt. Handelt es sich um resorptive Wirkung, so ist zu entscheiden, ob Säurevergiftung (Alkalientziehung), toxische Wirkung der Sulfite oder endlich die von Ogata angenommene Zerstörung des Oxyhämoglobins und Bildung von SO_3-Hb die Ursache des Todes bildet.

Am unwahrscheinlichsten ist die toxische Wirkung durch Bildung von Sulfiten. Diese lässt sich durch das Verhalten des Blutdrucks ziemlich sicher ausschliessen. Denn während in Pfeiffer's Versuchen bei intravenöser Injection von SO_4Na_2 die Athmung

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. VII. p. 162. 1877.

2) Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krkh. XXII. 1896.

3) Hier kommen nicht nur die flüchtigen, sondern alle ausser den festgebundenen SO_2-Mengen = 14,8 gr. pr. Liter in Betracht.

noch vollkommen genügend ist, ja kaum beeinflusst, zu einer Zeit, wo der Blutdruck schon wesentlich gesunken war, sieht man in den vorstehenden Tabellen das Absinken des Blutdrucks deutlich mit dem Ungenügendwerden der Athmung zusammen-, ja gerade davon abhängen.

Auch die verwendeten Dosen sprechen dagegen. In Vers. II (z. B. bei welchem keine künstliche Respiration stattfand) kamen ca. 1,2 gr SO_2 [1]) zur Verwendung, also eine die letale Dosis nach Pfeiffer (0,7—0,9 gr SO_3Na_2 pro kg) weit überschreitende Dosis. Rechnet man nur ungefähr die Hälfte als resorbirt, so wäre für das Kaninchen von 2000 gr. fast die letale Dosis 1,3 Na_2SO_4 erreicht. Gleichwohl fand sich nach Verbrauch dieser Menge der Blutdruck um 1 mm höher als beim Beginn — weil die Athmung noch völlig genügend war.

Man müsste demnach, wenn eine derartig grosse Menge SO_2 zur Resorption gekommen wäre, annehmen, dass die gebildeten Sulfite sofort zu Sulfaten oxydirt worden seien. Dasselbe gilt aber natürlich auch für Pfeiffers Versuche, und Pfeiffer selbst hält die in die Medulla gelangenden, also nicht oxydirten Sulfite nur für einen Bruchteil der injizirten Sulfite. Immerhin sind aber welche übrig geblieben! Da in den vorstehenden Versuchen fast durchweg mit grösseren Dosen gearbeitet worden war, als Pfeiffer sie fordert, so kann das Fehlen der „Sulfit-Wirkung“ nur in mangelhafter Resorption begründet sein.

Zusammstellung der bei den einzelnen Versuchen verwendeten Dosen.

Vers.	I = ca. 1,35 gr SO_2	Vers.	VI = ca. 0,9 gr SO_2
„	II = ca. 1,2 „ „	„	VII = ca. 1,35 „ „
„	III = ca. 0,09 „ „	„	VIII = ca. 5,85 „ „
„	IV = ca. 2,4 „ „	„	IX = ca. 2,7 „ „

Dagegen genügten bei intraperitonealer Injection schon 0,27 gr SO_2, um Tod unter deutlichem Auftreten der Sulfitwirkung, centrale und periphere Gefässlähmung und Respirationsstillstand hervorzurufen. Künstliche Athmung verhindert das Eintreten der Herzlähmung. Hier tritt trotz Vertiefung und Beschleunigung der Athmung (reflektorisch) sofort mit Einlauf der SO_2 Absinken des Blutdrucks ein.

Bei der Inhalation ist also die Resorption von SO_2 ins Blut

1) = 2,6 Na_2SO_4.

eine zu geringe, um eine für Giftwirkung genügende Menge von Sulfiten zu bilden.

Aus diesem Grunde ist eine Besprechung der Möglichkeit einer Giftwirkung durch Alkalientziehung im But überflüssig.

Die SO_2 nach Ogata als Blutgift zu betrachten dürfte bei solcher mangelhafter Resorption nur dann zulässig sein, wenn schon ganz kleine Quantitäten dazu genügen, das Hb zu zerstören. Zu diesem Zwecke wurde (ebenso wie es Ogata gethan), SO_2 in Blut eingeleitet. (Die SO_2 wurde aus Na_2SO_3 entwickelt.) In der That wurde das Blut braun, krümmelig und verlor plötzlich den Oxy-Hb-Streifen, ohne dass ein anderer dafür aufgetreten wäre. Macht man diese Reaktion mit 1 Tropfen Blut auf 10 ccm Wasser, so wird sie allerdings zu einer sehr subtilen Probe, die noch $^1/_{100}$ mgr SO_2 nachzuweisen gestattet. Ganz anders ist es mit grösseren Mengen Blut. Diese bedürfen einer ganz bedeutenden Gasentwicklung um einen spektroskopisch nachweisbaren Verlust an Oxy-Hb aufzuweisen. Das unverdünnte Blut braucht ebenfalls mehr als das verdünnte. Es scheint daher die Einwirkung des Wassers (Zerstörung der rothen Blutkörperchen) die SO_2-Wirkung zu begünstigen. Aus diesen — nicht exakt genug ausgeführten Versuchen — gewann ich den Eindruck, dass so minimale Mengen SO_2, wie sie zur Inhalation kommen, die grosse Menge strömenden Blutes nicht stark schädigen könne.

Auch fand sich im Blute aller daraufhin untersuchter Versuchsthiere (Vers. IV, VI, VII, IX) der Oxy-Hb-Streifen. Nie konnte spektroskopisch Methämoglobin oder Hämatin nachgewiesen werden.

Mit Kionka muss man also die Giftwirkung der SO_2 — und des Lignofits auf Rechnung der localen Veränderungen setzen, speciell des acuten Oedems der Lungen, welches wohl eine Folge der Drucksteigerung in der Pulmonalarterie sein kann (Kionka), gewiss aber auch durch die enorme Dispnoë in welcher das Thier lange sein Sauerstoffbedürfniss bestreiten muss, und die wohl durch die Hypersecretion vielleicht in erster Linie bedingt ist. Die grossen Mengen schaumiger Flüssigkeit, welche die Trachealcanüle schon zu einer Zeit verstopfen, wo sicher noch kein Oedem besteht, zeugen für diese Hypersecretion. Der Beweis dafür aber ist durch die beiden Versuche (VIII und IX) erbracht, in denen die Secretion durch grosse Atropin-Gaben (0,03 gr pro Thier) völlig unterdrückt wurde. In diesen Fällen dauerte der Versuch unendlich länger, und die Thiere vertrugen 2—4 fach so grosse Dosen wie gewöhnlich.

Die Bildung eines grösseren Oedems schliesst jedoch die rasche

Erholung des Thieres nach Einleiten künstlicher Athmung nicht aus. Denn durch die energische (Blasebalg-)Athmung werden die die Luftwege verschliessenden Flüssigkeitsmengen wieder verteilt, und so für bessere Ventilation des Blutes gesorgt. In keinem Fall würden übrigens durch die künstliche Respiration die normalen Verhältnisse wieder völlig hergestellt.

Auch die Bilder der localen Schädigungen durch Lignosulfit und SO_2 in den Lungen waren derartig schwere, dass sie den Eintritt des Todes in genügender Weise erklären konnten (cfr. Sectionsbefunde).

Die toxische Wirkung des Lignosulfits und der SO_2 beruht demnach auf der in den Respirationsorganen gesetzten Schädigung: Verätzung des Epithels der Schleimhäute, Schädigung der Gefässwände und in Folge dessen Blut- und Serumaustritt aus denselben, Verlegung grösserer Bezirke des Lungenkreislaufs, und Störung der Athmung durch Hypersecretion. Die letzten beiden Punkte sind als die Ursache des Lungenödems zu betrachten.

Zum Schlusse spreche ich meinem hochverehrten Lehrer Herrn Professor Dr. Tappeiner für die Zutheilung vorliegender Arbeit, sowie für die mannigfache Unterstützung während derselben, sowie auch Herrn Geheimrat von Ziemssen für die gütige Ueberlassung des klinischen Krankenmaterials, und Herrn Hofrat Dr. A. Schmid für seinen mir wiederholt ertheilten freundlichen Rat meinen ergebensten Dank aus. Besonders danke ich auch Herrn Dr. A. Jodlbauer, Assistenten des pharmakologischen Instituts für die freundliche Unterstützung bei den Versuchen.